

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE ANTIHYPERTENSIVE WIRKUNG VON
ZWEI β -REZEPTORENBLOCKERN
(ATENOLOL UND PROPRANOLOL)**

Helga Kurz

1977

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof.Dr.N. ZÖLLNER

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE ANTIHYPERTENSIVE WIRKUNG
VON ZWEI β - REZEPTORENBLOCKERN
(ATENOLOL UND PROPRANOLOL)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Helga K u r z

aus Eichstätt

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. H. LYDTIN
Mitberichterstatter: Prof.Dr. N. ZÖLLNER
Dekan: Prof.Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 2. 1977





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0060

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	7
1.1. Allgemeine Einführung	7
1.2. Antihypertensive Wirkung der β -Rezeptorenblocker beim Menschen	8
1.3. Tierexperimentelle Untersuchungen	9
1.4. Problemstellung der eigenen Unter- suchungen	13
2. METHODIK	16
2.1. Versuchstiere	16
2.1.1. Sprague Dawley Ratten für Vorversuche	
2.1.2. SHR Ratten für die eigent- liche Versuchsreihe	
2.2. Methode der Blutdruck- und Frequenzmessung	16
2.2.1. Apparativ	
2.2.1.1. Versuchsgehäuse	
2.2.1.2. Pulsabnehmer	
2.2.1.3. Apparat und System der Druckmessung	
2.2.1.4. Blutdruck- und Frequenz- bestimmung	
2.2.2. Erwärmung der Tiere	
2.2.3. Dauer der Registrierung, verwendete Werte	
2.3. Herstellung und Applikation der Injektions- lösungen	21
2.3.1. DOCA Lösung und Verabreichung für die Vorversuche	
2.3.2. Propranolol- und ICI Lösungen für die Versuchsreihe und Applikation	
a) niedrige Dosis	
b) höhere Dosis	
2.3.3. Aludrinlösungen niedriger (I) und höherer (II) Konzentration und Verabreichung	

	Seite
2.4. Vorbereitung der Tiere	22
2.4.1. Sprague Dawley Ratten	
2.4.2. SHR Ratten	
2.5. Versuchsablauf	23
2.5.1. Vier Perioden	
2.5.2. Akutversuch	
2.5.3. Isoprenalalinversuch	
3. ERGEBNISSE	27
4. DISKUSSION	53
5. ZUSAMMENFASSUNG	58
6. LITERATURVERZEICHNIS	60

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Einführung

Alquist's Konzept einer Einteilung der adrenergen Rezeptoren im Jahre 1948 war ein weitgehend theoretisches Konzept, in dem α - und β -Rezeptoren durch eine spezifische Empfindlichkeit gegenüber einer Reihe von adrenergen Stimulatorenn charakterisiert wurden.

Dem α -Rezeptor wurden in dieser Einteilung die meisten erregenden Sympathikuswirkungen übertragen, wie Gefäßverengung, Kontraktion des Uterus, des Ureters und des m. dilatator pupillae, sowie als hemmende Sympathikusfunktion die Verminderung der Darmmotorik.

Dem β -Rezeptor wurden die meisten hemmenden Sympathikuswirkungen zugeordnet, wie Gefäßerweiterung, Erschlaffung der Bronchial- und Uterusmuskulatur, sowie als erregende adrenerge Funktion die Übertragung der erregenden Sympathikuswirkungen auf das Herz, wie die Zunahme der kardialen Kontraktionsgeschwindigkeit, der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens.

Alquist's Theorie wurde besonders durch die Entwicklung von Substanzen gestützt, die eine selektive Blockade der von ihm beschriebenen β -Rezeptoren ermöglichten. Die klarste Definition eines β -Rezeptorenblockers beinhaltet eine spezifische, kompetitive Blockade der als typische β -adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation (Barrett und Fitzgerald). Den ersten spezifischen β -Rezeptorenblocker, der dieser Definition entspricht, stellten Powell und Slater im Jahre 1958 mit Dichlorisoprenalin vor.

Seit Anfang der 60 er Jahre wurden diese Substanzen zuerst in die Therapie der Angina pectoris, von Herzrhythmusstörungen und von funktionellen Herz-Kreislauf-Störungen mit hohem β -adrenergem Antrieb, wie z. B. beim Hyperkinetischen Herzsyndrom, eingeführt.

1.2. Antihypertensive Wirkung der β -Rezeptorenblocker beim Menschen

Die antihypertensive Wirkung der β -Rezeptorenblocker beim Menschen war ein Überraschungserfolg.

Prichard et al. stellten im Jahre 1963 eine Blutdrucksenkung bei einer Gruppe von Patienten fest, die wegen einer angina pectoris mit β -Rezeptorenblockern behandelt wurde.

Als Prichard diese Wirkung im folgenden Jahr bei einer größeren Anzahl von Hypertonikern bestätigen konnte, begann eine Diskussion über den Wirkungsmechanismus der β -Rezeptorenblocker, die bis heute noch nicht abgeschlossen ist.

Der blutdrucksenkende Effekt der β -Rezeptorenblocker ist zunächst weder auf Grund unserer Kenntnisse über die Pathophysiologie des Hochdrucks, noch auf Grund der derzeit bestehenden pharmakologischen Vorstellungen zu erklären.

Im akuten Versuch führt die Verabreichung eines β -Blockers weder beim Normotoniker noch beim Hypertoniker zu einer Blutdrucksenkung. Das Herzminutenvolumen nimmt entsprechend dem jeweiligen adrenergen Antrieb ab, der periphere Widerstand steigt an. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Noradrenalin ist unter β -Rezeptorenblockade verstärkt (Beispiel: Phäochromozytom). Die Tatsache der Blutdrucksenkung unter Dauertherapie mit β -Rezeptorenblockern wurde von Frohlich und anderen deshalb mit Recht als ein Paradoxon angesprochen.

In der Zwischenzeit wurde die antihypertensive Wirkung der β -Rezeptorenblocker beim Menschen durch eine große Anzahl von Studien ausreichend belegt.

(Lit. bei Lydtin 1970, Prichard and Gillam 1966, 1969; Lydtin und Walter 1971; Frohlich et al. 1970; Tibblin 1969; Zacharias F.J., K.J. Cowen 1970).

Grundtenor dieser Untersuchungen ist:

β -Rezeptorenblocker senken den Blutdruck, nicht bei allen Patienten, bei manchen wirken sie besser, bei anderen weniger gut. Bei einigen ist kein Effekt auf den Blutdruck feststellbar, bei anderen kommt es sogar zu Blutdruckanstiegen unter β -Blockade.

Am einfachsten läßt sich die blutdrucksenkende Wirkung der β -Rezeptorenblocker noch erklären, wenn der Blutdruck Ausdruck eines erhöhten β -adrenergen Antriebs ist; d. h. also bei Patienten, bei denen das Herzminutenvolumen zu hoch, der periphere Widerstand nicht so stark ausgeprägt ist. Hier werden die β -Blocker also den Druck senken. Da β -Blocker aber auch bei Patienten mit anderen Hochdruckformen den Druck senken, ist dieser direkte Wirkungsmechanismus allein sicher nicht ausreichend.

1.3. Tierexperimentelle Untersuchungen

Um den Überraschungseffekt der antihypertensiven Wirkung der β -Blocker beim Menschen erstens zu belegen und zum anderen in seinem Mechanismus genauer zu analysieren, ging man zurück ins Tierexperiment.

Hier gibt es nun noch wesentlich widersprüchlichere Befunde als beim Menschen.

Ein Grund dafür ist, daß es bis jetzt noch kein gutes tierexperimentelles Modell gibt, in dem die antihypertensive Wirkung in stets gleichförmiger Weise reproduzierbar ist.

Ein für den menschlichen Hochdruck oft gebrauchtes Modell ist der Hochdruck der Ratte. Bisher sind sehr viele Untersuchungen an DOCA Hochdruckratten bzw. in den letzten Jahren an SHR Ratten, gemacht worden.

So berichten Dustin and Rand (1973) über einen Blutdruckabfall bei DOCA Hochdruckratten unter der Behandlung mit einer niedrigen Dosis Propranolol (0,2 mg/kg), wogegen der Blutdruck bei hoher Dosierung von Propranolol (5 mg/kg) gleich blieb. Die Substanz wurde zweimal täglich subkutan verabreicht.

Farmer and Levy (1968) konnten weder bei DOCA Hochdruckratten, noch bei Hunden mit renalem Hochdruck einen Blutdruckabfall unter β -Blockade feststellen.

Eliash and Weinstock (1971) zeigten, daß intravenöse Injektionen von Propranolol bei nicht anästhesierten Katzen einen Blutdruckabfall bewirken.

James Conway fand einen blutdrucksenkenden Effekt von D-Propranolol und Atenolol, oral verabreicht, bei DOCA Hochdruckratten und SHR Ratten in der frühen Phase der Hochdruckentwicklung, wogegen die Substanzen bei längerem Bestehen des Hochdrucks keine antihypertensive Wirkung mehr zeigten. Nach Absetzen des Präparates stieg der Blutdruck auf die Werte unbehandelter Tiere an.

Brunner et al. (1970); Regoli (1970) und Tabei et al. (1970) berichteten von einem Blutdruckanstieg durch β -Blocker sowohl bei normalen als auch bei Hochdruckratten im Akutversuch.

Lydtin und Sommerfeldt (1972) stellten eine Blutdruckerhöhung durch D-Propranolol bei DOCA Hochdruckratten im Akutversuch und bei Langzeitbehandlung fest.

Eine Frequenzsenkung unter β -Blockade wurde von allen Autoren beschrieben.

Versucht man eine Zusammenfassung der zum Teil sehr verschiedenen Befunde des Schrifttums, so kann man sagen, daß die Wirkung der β -Blocker wohl in erster Linie vom Stadium der DOCA oder SHR Hypertonie abhängig ist, in dem die Substanzen verabreicht werden.

Im Frühstadium der Hochdruckentwicklung sprechen die Tiere meist gut auf die Behandlung mit β -Blockern an, wogegen in Spätstadien im allgemeinen - im Gegensatz zum Menschen - keine Blutdrucksenkung mehr erreicht wird.

Außerdem sind die Ergebnisse unterschiedlich je nach Art des β -Blockers, nach Dosis und nach Hypertonieart der Tiere. Zudem gibt es Befunde, nach denen β -Blocker sogar eine Blutdrucksteigerung bewirken.

Die Vorstellung ist, daß es sich dabei um Demaskierung von α -adrenergen Effekten handelt, ähnlich wie es z. B. auch beim menschlichen Phäochromozytomanfall oder anderen Formen mit hohen zirkulierenden Aminospiegeln zu Blutdruckanstiegen nach Gabe von β -Rezeptorenblockern kommt.

Beispiel: Prichard und Ross über die Wirkung von β -Rezeptorenblockern
bei Phäochromozytompatienten

(American Heart Journal 1966)

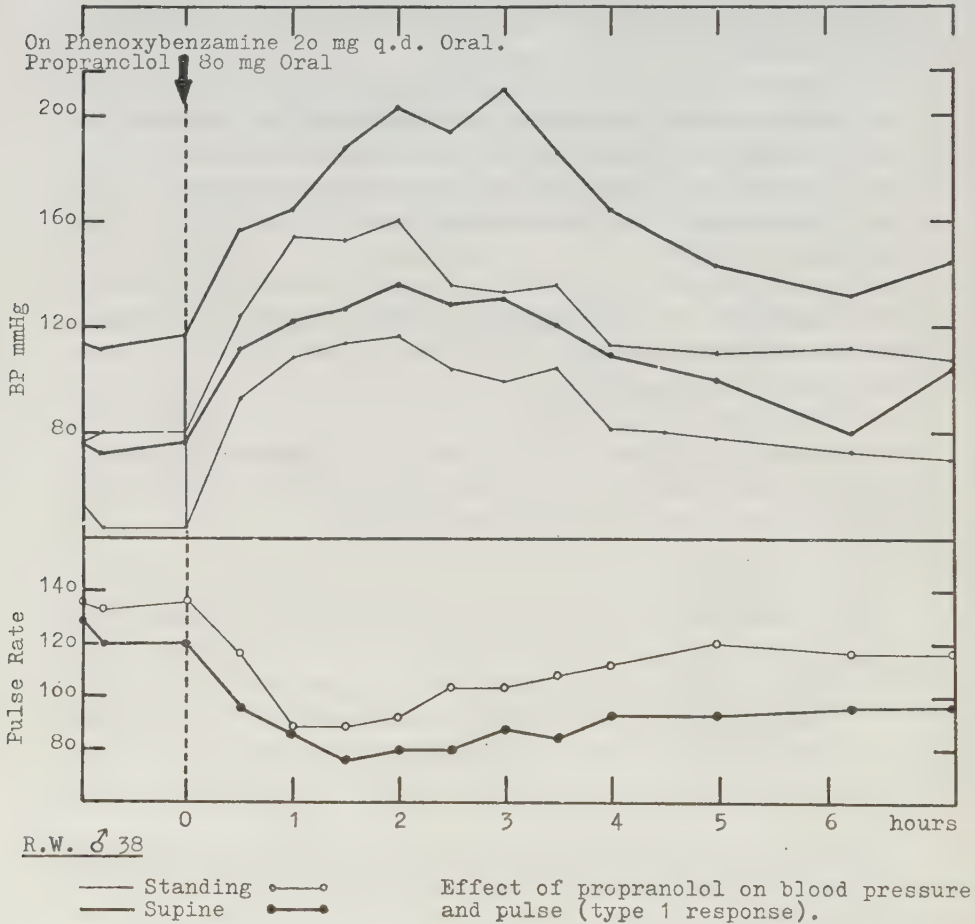


Abb. 1

Das Verhalten des Blutdrucks nach Gabe von Propranolol ist bei Phäochromozytompatienten verschieden; bei einigen (type 1 response - siehe Zeichnung) kommt es zu einem deutlichen Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Zugleich sinkt die Herzfrequenz stark ab und kehrt dann langsam zu den Kontrollwerten zurück.

1.4. Problemstellung

Als wir mit unseren Untersuchungen begannen, lagen widersprüchliche Literaturbefunde vor.

Es interessierte uns besonders die Studie, die eine neuseeländische Arbeitsgruppe durchgeführt hatte (Dustin and Rand, 1973). In dieser Arbeit wurde erstmalig eine blutdrucksenkende Wirkung einer niedrigen Propranololdosis beschrieben, wogegen mit einer hohen Dosis Propranolol kein Blutdruckeffekt erreicht wurde. Auf Grund dieser Widersprüchlichkeiten der Befunde in der Literatur und aus der Vorstellung heraus, daß kardioselektive und nicht selektive β -Blocker sich unterschiedlich verhalten, wurde für den vorliegenden Versuchsansatz ein Vergleich zwischen Propranolol und Atenolol gezogen.

Atenolol ist nach den bisher vorliegenden Befunden, zumindest unter den Bedingungen des Akutversuchs, ein weitgehend kardioselektiver Blocker.

Propranolol wählten wir als Bezugssubstanz, da über diesen β -Rezeptorenblocker die meisten experimentellen und klinischen Erfahrungsberichte vorliegen.

Auf Grund der theoretischen Überlegungen wären kardioselektive β -Blocker nicht selektiven β -Blockern vorzuziehen, weil bei gleichem Effekt am Herzen, selektive Blocker weniger periphere Demaskierung der α -Rezeptoren bewirken und damit ein geringeres Ansteigen des peripheren Gefäßwiderstandes induzieren als nicht selektive.

Daraus wäre zu folgern, daß Atenolol bei hohen zirkulierenden Katecholaminspiegeln besser wirkt als Propranolol, daß es mit kleineren Dosen gelingt, den Druck zu senken und daß paradoxe Blutdruckanstiege bei erhöhter Katecholaminstimulation auf humoralem Weg vermieden werden können.

Entsprechende experimentelle Belege fehlen bisher.

Als Versuchsmodell schien ein Tier interessant, dessen Hochdruck zumindest teilweise durch zirkulierendes Amin bedingt ist. Dies trifft bei der sogenannten spontanen Hochdruckratte, einer genetisch hypertensiven Wistarratte, zu. Sie dient als Modell zur Untersuchung blutdrucksenkender Medikamente, da sie gegenüber Antihypertensiva empfindlicher zu reagieren scheint, als andere Versuchstiere (Tabeli).

Es wäre möglich, oder war zumindest zu erwarten, daß aus einer solchen Studie Befunde kommen würden, die wenigstens etwas Licht auf den Wirkungsmechanismus der β -Blocker bei den menschlichen Hypertonien werfen können.

Zum Begriff der Selektivität muß man bemerken, daß ein selektiver Blocker nur quantitativ und nicht qualitativ anders wirkt als ein nicht selektiver Blocker. Die selektive Wirkung eines Blockers beim Akutversuch muß sich bei Dauer verabreichung nicht bestätigen. Das bedeutet, daß die Substanz, wenn sie über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, den Rezeptor am peripheren Gefäßmuskel durchaus in gleicher Konzentration erreichen kann, wie den β -Rezeptor am Herzen.

Deshalb schien es interessant, den Versuch als chronische Studie anzulegen, wobei der akute Effekt des β -Blockers der Wirkung bei längerer Verabreichung gegenübergestellt werden konnte.

Um die antihypertensive Wirkung überhaupt erkennen zu können, planten wir eine ausreichend lange Placeboperiode vor Therapiebeginn. Nach dem Absetzen der Therapie wollten wir eine zweite Placeboperiode herbeiführen, in der wir den Hochdruck beeinflussen mit den Blutdruckwerten der Vorperiode vergleichen konnten. Wir versuchten in unserem Arbeitsansatz die Frage einer möglichen Dosiswirkungsbeziehung zu überprüfen. Um den Versuchsansatz nicht zu kompliziert zu gestalten, wurden für Propranolol und Atenolol nur zwei Wirkstärkenverhältnisse untersucht. Zum Nachweis einer vorhandenen β -Blockade wollten wir die Reaktion der Herzfrequenz auf zwei verschiedene Dosisbereiche von Isoprenalin, sowohl während der Placeboperiode als auch unter β -Blockade untersuchen.

Grundsätzlich wäre es wünschenswert gewesen, beide Substanzen am gleichen Versuchstier zu testen. Wegen der Schwierigkeit der Versuchsanlage und Versuchsplanung wurde die Studie nur als Gruppenvergleich angelegt, ein eigentliches "cross over" fand nicht statt.

2. METHODIK

2.1. Versuchstiere

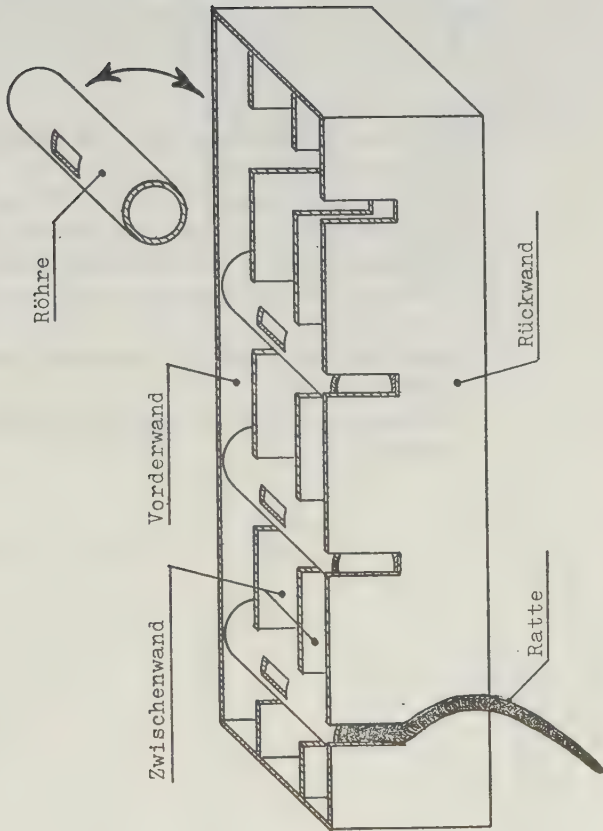
- 2.1.1. Für die Vorversuche wurden 22 männliche, 350 g schwere Sprague-Dawley Ratten verwendet.
- 2.1.2. Die eigentliche Versuchsreihe wurde an 18 weiblichen, 230 - 250 g schweren SHR Ratten (spontane Hochdruckratten) durchgeführt. Zwei Tiere aus der Gruppe, die mit Atenolol behandelt wurde, starben während der Versuchsreihe, zwei weitere während der, im Anschluß an die Behandlungszeit durchgeführten, Placeboperiode.

2.2. Methode der Blutdruck- und Frequenzmessung

2.2.1. Apparate

- 2.2.1.1 Um die Blutdruck- und Frequenzmessungen am wachen Tier ausführen zu können, bauten wir ein Gehäuse (L = 67 cm, B = 16 cm, H = 15 cm) mit 4 herausnehmbaren Röhren aus dunklem PVC. Die einzelnen Röhren hatten eine Länge von 15 cm und einen Durchmesser von 6,5 cm. Der Abstand zweier Röhren betrug je 10 cm. Sie lagen auf 2 parallelen Zwischenwänden, in die für jede Röhre eine Aussparung von 6,8 cm Breite und 7 cm Tiefe gesägt worden war. Die Vorderwand des Gehäuses war geschlossen. In die Rückwand wurde, jeweils in die Mitte einer Röhre, ein 2 cm breiter und 7 cm tiefer Spalt für den Schwanz der Ratten eingesägt. Die Röhrenlänge war um 1 cm kürzer als die Gehäusebreite, so daß die Sauerstoffversorgung der Ratten in den Röhren gewährleistet war. In die Röhren selbst wurde ungefähr in der Mitte eine 3 x 2 cm große Öffnung gefräst, durch die, während des Isoprenalinversuchs und am Wochenende, ohne Helfer injiziert werden konnte.

Rat ten kä f i g

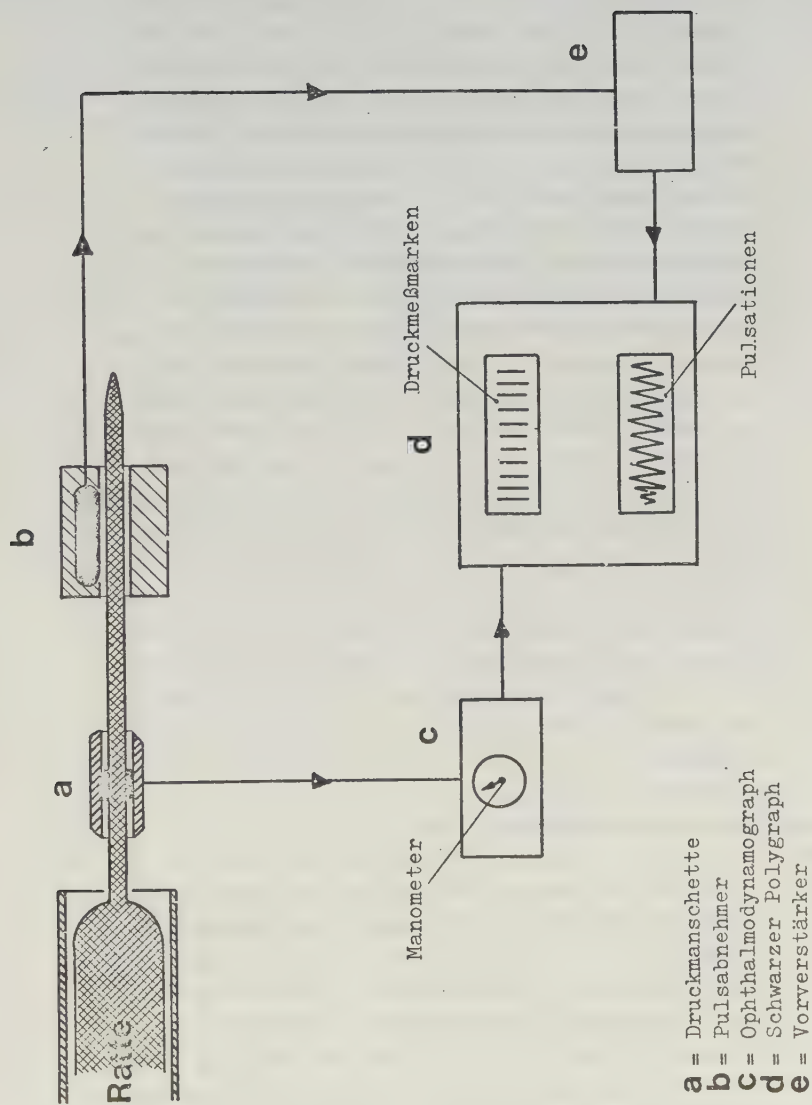


2.2.1.2. Der Pulsabnehmer befand sich im Oberteil einer 6 x 5 x 2 cm Klappe aus Styroporplastik, in deren Unterteil eine Rinne für den Rattenschwanz eingefräst war. Diese Vorrichtung befestigten wir dann auf einem, in der Höhe verstellbaren, Metallgerüst. Der Rattenschwanz wurde in die Rinne gelegt und das Oberteil mit dem Pulsabnehmer darübergeklappt. Als Verschluss diente ein gelochtes Gummiband, mit dem der Auflagedruck des Pulsabnehmers auf die Schwanzarterie eingestellt werden konnte.

2.2.1.3. System der Druckmessung

- a) ringförmige Druckmanschette am Schwanz möglichst körpernah angebracht
- b) Pulsabnehmer einige Zentimeter distal der Manschette über der dorsalen Schwanzarterie
- c) halbautomatisches Blutdruck-Meßsystem (Infraton - Ophthalmodynamograph nach Hager Otto Boucke)
- d) Schwarzer Polygraph mit üblichem EKG-Vorverstärker
- e) Zwischenverstärker (Infraton-E System Brecht Boucke).

Abbildung 3



2.2.1.4. Die unblutige arterielle Druckmessung erfolgte nach Boucke Brecht. Die Blutdruckmanschette am Schwanz der Ratte wurde über den systolischen Druck aufgepumpt. Dann wurde der Druck langsam abgelassen. Die Abnahmegeschwindigkeit des Manschettendrucks konnte mittels eines Reglers fest eingestellt werden. Bei Druckgleichheit im arteriellen System und in der Druckmanschette traten erste Pulsationen auf. Diese registrierten wir simultan mit den Blutdruckmeßmarken des halb-automatischen Druckmeßsystems. Vor Beginn der Versuche wurde das Quecksilbermanometer des Ophthalmodynamographen mit Hilfe eines geeichten Quecksilbermanometers geeicht. Die Verstärkung wurde so gewählt, daß die Ausschläge der Pulsationen zwischen den Blutdruckmessungen eine Höhe von ca. 2 cm erreichten. Als systolischen Druck nahmen wir jene Druckhöhe, bei der die ersten Pulsschwankungen sichtbar wurden. Als Papiertransportgeschwindigkeit wählten wir 1 cm/sec. Die Frequenzbestimmung erfolgte durch Auszählung der einzelnen Zacken der Pulsationen über eine möglichst lange Strecke. Wir wählten 10 cm. Durch Multiplikation mit Faktor 6 erhielten wir die jeweilige Herzfrequenz.

2.2.2. Erwärmung der Tiere

Um die Druckmessungen am Schwanz der Ratten durchführen zu können, ist es nötig, die Umgebung der Tiere auf 32° C zu erwärmen. Erst bei dieser Temperatur wird die Schwanzarterie zur Wärmeregulation so weit geöffnet, daß Pulsationen meßbar sind. Deshalb befand sich die ganze Meßanordnung während der Registrierung in einer großen, wärmeisolierten Kiste, deren Innenraum indirekt mit 2 Rotlichtlampen auf 32° C aufgeheizt worden war.

2.2.3. Dauer der Registrierung und verwendete Werte

Die Ruhfrequenz wurde über einen Zeitraum von 10 Min. registriert. Für die Auswertung verwendeten wir den Mittelwert aus 3 Messungen der letzten 5 Min. Die systolische Druckmessung erfolgte im Anschluß an die Frequenzmessung. Erst nach Registrierung von mindestens zwei systolischen Blutdruckwerten, bei denen der Beginn der Pulschwankungen eindeutig zu erkennen war, wurde die Untersuchung beendet. Wieder wurde der Mittelwert aus mindestens zwei, meist aus drei Messungen für die Auswertung verwendet.

2.3. Herstellung und Applikation der Injektionslösungen

- 2.3.1. Die DOCA Lösung wurde jede Woche am Injektionstag hergestellt. Jedes Tier erhielt 10 mg DOCA in 2 ml physiol. NaCl-Lösung. Für die 22 Ratten wurde 230 mg DOCA (Desoxycorticosteronacetat, Merck, Darmstadt) in 46 ml steriler, physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Injektion erfolgte subkutan in die Leistenregion der Tiere mit sterilen 2 ml Einmalspritzen und Einmalkanülen Jintan Nr. 2.
- 2.3.2. Die Propranolol- bzw. Atenolollösungen stellten wir täglich neu her. Die entsprechende Substanzmenge wurde auf einer mg-Waage abgemessen, wobei jedesmal 20 Portionen auf einmal gewogen wurden (für 2 x tägl. 9 Tiere). Diese Menge wurde dann in 4 ml (20 x 0,2 ml) steriler, physiologischer Kochsalzlösung gelöst.
 - a) Die niedrige Einzeldosis von 0,2 mg Atenolol bzw. Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht betrug für eine 250 g schwere Ratte 0,05 mg pro Injektion.
 - b) Die höhere Einzeldosis von 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht betrug für eine 250 g schwere Ratte 1,25 mg Propranolol bzw. Atenolol pro Injektion in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Die Injektionen erfolgten täglich um 11 Uhr und 16 Uhr subkutan unter die Bauchhaut der Tiere, wobei ein Tierpfleger die Ratten fixierte. Am Wochenende wurde unter die Rückenhaut injiziert, wobei die Tiere in den Röhren saßen. Wir verwendeten Einmaltuberkulinspritzen und Einmalkanülen Jinton Nr. 2.

2.3.3. Die Aludrinlösungen für den Isoprenalinversuch wurden jeweils am Versuchstag hergestellt.

Lös. I : 0,0025 μ g Aludrin in 0,2 ml isotoner NaCl-Lösung entspricht 0,01 μ g Aludrin/kg Ratte.

Lös. II: 0,005 μ g Aludrin in 0,2 ml isotoner NaCl-Lösung entspricht 0,02 μ g Aludrin/kg Ratte.

Die Injektionen erfolgten während des Versuchs in 15-minütigen Abständen mit Tuberkulinspritzen und Einmalkanülen Jinton Nr. 1 unter die Rückenhaut der in den Röhren sitzenden Ratten.

2.4. Vorbereitung der Tiere

2.4.1. Sprague Dawley Ratten

Wir bestimmten an drei aufeinanderfolgenden Tagen den systolischen Blutdruck und die Frequenz der 22 Sprague Dawley Ratten.

Dann wurden die Tiere zur Erzeugung eines DOCA/Salz-Hochdrucks in Äthernarkose unilateral nephrektomiert. Anschließend wurden sie in Einzelkäfigen in einem 25° C warmen Raum gehalten. Ihre Verpflegung bestand aus Altromin R Normaldiät und 1 %iger Kochsalzlösung ad libitum.

Wöchentlich einmal erhielt jede Ratte 10 mg DOCA in 2 ml phys. Kochsalzlösung subkutan in die Leistengegend injiziert. Nach 4 Wochen wurde erneut der systol. Druck registriert. Die weiteren Blutdruckmessungen erfolgten in 2-wöchigen Abständen.

Als die Ratten nach viermonatiger Behandlungsdauer immer noch keine höheren systol. Blutdruckwerte als 120 - 140 mmHg aufwiesen, wurde der Versuch abgebrochen.

Nachforschungen über mögliche Ursachen wie

- a) Resistenz gegen DOCA
- b) zu hoher Lezithingehalt des Futters
(Lezithin verhindert, nach Untersuchungen von Sidney M. Friedmann, Vancouver, Canada, den DOCA Effekt)

wurden nicht durchgeführt.

2.4.2. SHR Ratten

Für die spontanen Hochdruckratten war keine spezielle Vorbereitung für die Versuchsreihe nötig.

Die Tiere wurden zu zweit in einem Käfig in einem 25° C warmen Raum gehalten.

Ihr Futter bestand aus Altromin R Normaldiät und sie erhielten Trinkwasser nach Belieben.

Eine Woche vor Beginn der Studie wurden täglich Druck- und Frequenzmessungen durchgeführt. Die Mittelwerte des systol. Blutdrucks aller Tiere lagen zwischen 161 und 189 mmHg.

2.5. Versuchsablauf

- 2.5.1. Die Ratten wurden in 2 Gruppen zu je 9 Tieren aufgeteilt. Gruppe A erhielt während der Versuchsreihe Propranolol, Gruppe B wurde mit Atenolol behandelt. Der Ablauf der Untersuchungen wurde in 4 Perioden eingeteilt.

In der 6-tägigen 1. Periode (Placebo) wurde allen 18 Tieren 2 x täglich (11 und 16 Uhr) 0,2 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung injiziert. Der systol. Blutdruck und die Frequenz wurden täglich vor der ersten Injektion gemessen.

Während der 2. Periode wurden die Ratten der Gruppe A mit einer niedrigen Dosis Propranolol behandelt. Sie erhielten 2 x täglich 0,2 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht in 0,2 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung gelöst, subkutan injiziert.

Die Tiere der Gruppe B wurden auf die gleiche Weise mit Atenolol behandelt.

Die Blutdruck- und Frequenzmessungen wurden, wie in der Placeboperiode, täglich vor der ersten Injektion durchgeführt. Die 2. Periode dauerte 8 Tage.

In der 3. Periode wurde die Dosis auf das 25-fache erhöht.

Den Tieren wurde nun 2 x täglich 5 mg Propranolol bzw. Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht subkutan injiziert. Die Verabreichungsform und die Messungen änderten sich nicht gegenüber der 2. Periode. Die 3. Periode dauerte 15 Tage.

Die anschließende 4. Periode war wieder eine 7-tägige Placeboperiode. Die Ratten erhielten zu den üblichen Zeiten 2 x täglich 0,2 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung subkutan injiziert. Die Messungen des systol. Blutdrucks und der Frequenz erfolgten nur jeden 2. Tag vor der ersten Injektion.

Versuchstiere: 18 weibliche SHR Ratten
Versuchsablauf in 4 Perioden

	1. Periode	2. Periode	3. Periode	4. Periode
Dauer in Tagen	6	8	15	7
Anzahl der Injektionen	2	2	2	2
Therapie	Placebo	niedrige Dosis = <u>0,2 mg/kg</u>	hohe Dosis = <u>5 mg/kg</u>	Placebo
Gruppe A 9 Tiere	0,2 ml physiol. Kochsalzlös.	0,2 ml Propranolollös.	0,2 ml Propranolollös.	0,2 ml physiol. Kochsalzlös.
Gruppe B 9 Tiere	0,2 ml physiol. Kochsalzlös.	0,2 ml Atenolollös.	0,2 ml Atenolollös.	0,2 ml physiol. Kochsalzlös.
Frequenz- und Blut- druckmessungen vor der ersten Injektion	täglich	täglich	täglich	jeden 2. Tag

2.5.2. Akutversuch

Am Ende der 3. Periode wurde ein Akutversuch durchgeführt. Hierbei erfolgten die Messungen 1 Stunde nach der ersten Injektion von 5 mg Propranolol bzw. Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht.

2.5.3. Isoprenalinversuch

Nach Abschluß der ersten Versuchsperiode (Placebo) wurde an den Ratten ein erster Isoprenalintest durchgeführt. Brauchbar waren aber nur die Messungen an 9 Tieren. Die anderen Ratten reagierten auf die 2-malige Aludrininjektion mit so starker Erregung, daß keine Frequenzmessung möglich war. Am 8. Tag der dritten Versuchsperiode (nach 16-tägiger Behandlungszeit) erfolgte derselbe Isoprenalintest an den gleichen 9 Tieren wie beim ersten Mal.

Ablauf: Die Ruhefrequenz wurde über einen Zeitraum von 5 Min. gemessen. Dann wurde 0,2 ml der Aludrinlösung I subkutan injiziert. Die anschließenden Messungen des Frequenzanstiegs erfolgten nach 2/5/10 Minuten. Nach Erreichung der Ruhefrequenz wurde 0,2 ml der Aludrinlösung II subkutan injiziert und die Frequenz wurde wieder nach 2/5/10 Minuten gemessen.

3. ERGEBNISSE

Blutdruck

Das Verhalten des systolischen Blutdrucks der Tiere der Propranololgruppe während der vier Perioden unserer Studie:

Die systolischen Blutdruckwerte der einzelnen Tiere dieser Gruppe in den verschiedenen Versuchsabschnitten zeigen die Tabellen I, II, III und IV. Die einzelnen Tagesmittelwerte der ganzen Gruppe sind in Abb. 4 graphisch als Kurve dargestellt.

Betrachtet man diese Kurve, so fällt auf, daß der mittlere systolische Druck der Propranololgruppe während der 1. Periode (Placebo) am niedrigsten ist (zwischen 166 und 177 mmHg). In der 2. Periode, während der Behandlung mit 0,2 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht, steigt er leicht an. Die Tagesmittelwerte der Gruppe liegen nun zwischen 167 und 187 mmHg. In der 3. Periode, während der Behandlung mit 5 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht, schwanken die Tagesmittelwerte zwischen 178 und 196 mmHg, sind also auch gegenüber der 2. Periode erhöht. Die 4. Periode (Placebo) zeigt einen weiteren Anstieg der mittleren systolischen Blutdruckwerte der Propranololgruppe auf Werte zwischen 193 und 201 mmHg.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der systolische Blutdruck der Tiere sowohl unter der Behandlung mit einer niedrigen, als auch mit einer höheren Dosis Propranolol nicht absinkt, sondern im Gegenteil stetig ansteigt. Vergleicht man die Tagesmittelwerte der Propranololgruppe während der 1. Placeboperiode mit der Placebowoche im Anschluß an die Behandlung, so fällt auf, daß der mittlere systolische Blutdruck in dieser zweiten Placeboperiode deutlich über den Blutdruckwerten der ersten Placeboperiode liegt und daß die Standardabweichung 7 Tage nach der Behandlung deutlich geringer ist, als während des Verlaufs der Studie.

Tab. I P r o p r a n o l o l g r u p p e
Systolischer Blutdruck in mmHg während der 1. Placeboperiode

Tage	1	2	3	4	5	6
Ratte I	163	170	159	187	157	175
Ratte II	183	170	169	158	175	178
Ratte III	186	176	164	162	179	168
Ratte IV	181	174	161	176	187	170
Ratte V	169	172	165	209	186	191
Ratte VI	162	192	189	189	176	182
Ratte VII	194	192	191	198	180	177
Ratte VIII	146	192	135	160	139	151
Ratte IX	207	158	165	147	181	—
Tagesmittelwerte	176,8	177	166	170	173	174
Standardabweichung	18,6	12	17	21	15	12

Tab. II P r o p r a n o l o l g r u p p e
Systolischer Blutdruck in mmHg während der Behandlung
mit 0,2 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8
Ratte I	164	187	182	169	—	—	162	166
Ratte II	175	196	187	185	183	—	—	—
Ratte III	157	171	172	176	194	177	168	162
Ratte IV	166	199	151	171	173	183	189	194
Ratte V	177	204	173	—	178	—	203	200
Ratte VI	185	184	175	183	196	175	180	183
Ratte VII	170	—	183	—	—	187	—	210
Ratte VIII	154	—	135	179	175	170	176	155
Ratte IX	151	187	173	182	—	187	186	182
Tagesmittelwerte	167	187	170	178	183	180	181	181
Standardabweichung	11	10	17	6	10	7	14	19

Tab. III P r o p r a n o l o l g r u p p e
Systolischer Blutdruck in mmHg während der Behandlung
mit 5 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht

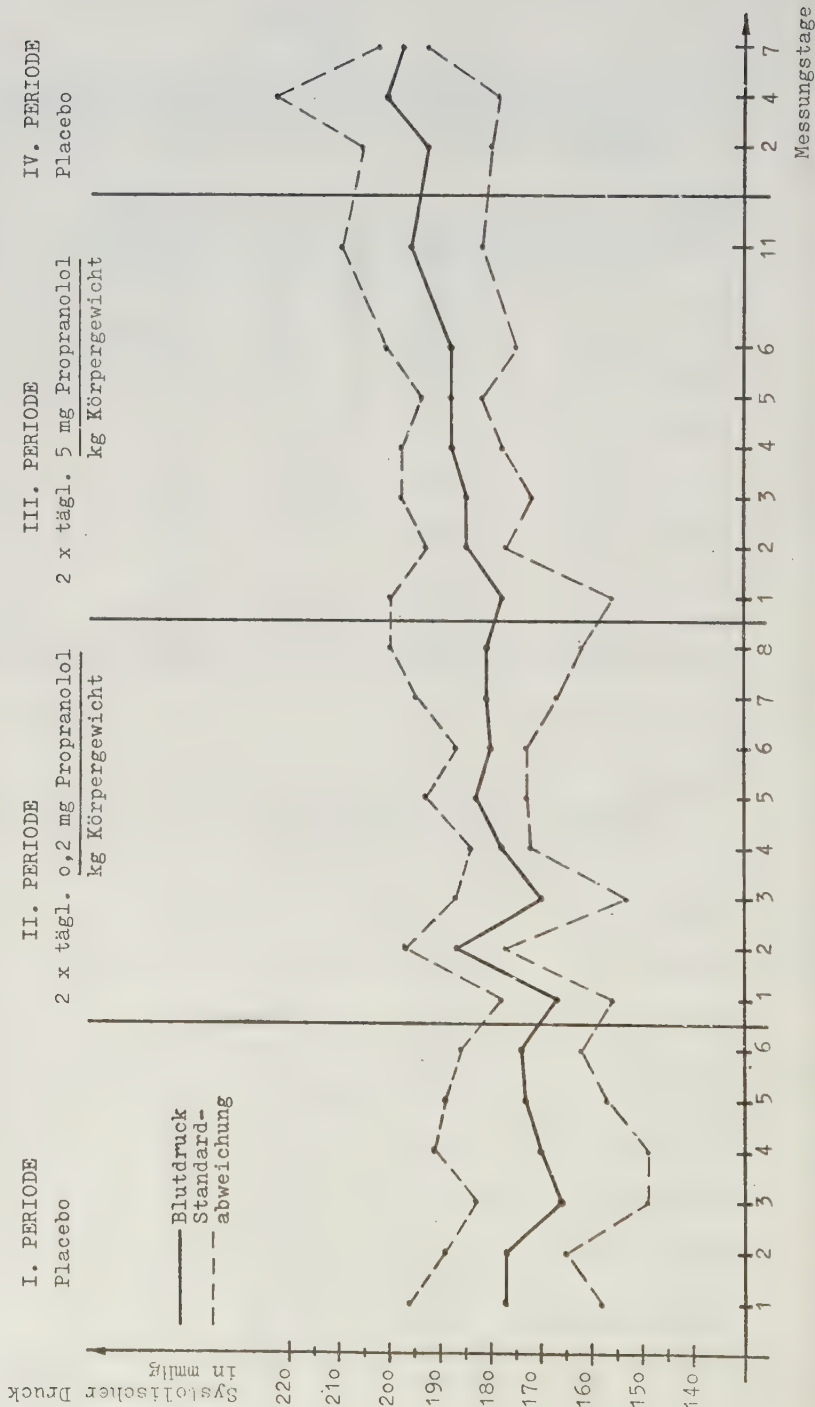
Tage	1	2	3	4	5	7	11
Ratte I	170	182	—	197	189	206	207
Ratte II	179	188	199		181	205	218
Ratte III	162	170	176	175	193	196	213
Ratte IV	167	192	178	179	182	190	215
Ratte V	—	—	176	—	—	174	—
Ratte VI	181	185	175	187	—	173	185
Ratte VII	200	193	205	204	—	188	208
Ratte VIII	—	—	—	187	—	173	182
Ratte IX	184	—	—	187	195	183	—
Tagesmittelwerte	178	185	185	188	188	188	196
Standardabweichung	22	8	13	10	6	13	14

Tab. IV P r o p r a n o l o l g r u p p e
Systolischer Blutdruck während der zweiten Placeboperiode
in mmHG

Tage	2	4	7
Ratte I	199	222	204
Ratte II	185	216	202
Ratte III	181	190	196
Ratte IV	197	—	190
Ratte V	221	204	200
Ratte VI	186	198	192
Ratte VII	197	206	202
Ratte VIII	—	174	203
Ratte IX	183	—	194
Tagesmittelwerte	193	201	198
Standardabweichung	13	22	5

Abbildung 4

PROPRANOLOLGRUPPE - SYSTOLISCHE BLUTDRUCKWERTE



Systolischer Blutdruck der Tiere der Atenololgruppe während der 4 Perioden der Studie:

Die systolischen Blutdruckwerte der einzelnen Tiere dieser Gruppe sind in den Tabellen V, VI, VII und VIII wiedergegeben. Die Tagesmittelwerte der ganzen Gruppe sind in der Abb. 5 graphisch als Kurve dargestellt.

Beim Betrachten dieser Kurve wird deutlich, daß die systolischen Blutdruckwerte der Atenololgruppe während der Behandlung nicht so stark ansteigen, wie die Blutdruckwerte der Propranololgruppe. Auffällig jedoch ist wiederum der starke Anstieg des systolischen Drucks in der 2. Placeboperiode nach der Behandlungszeit und die deutlich geringere Streuung der Einzelwerte im Verlauf dieser 4. Periode. Die mittleren systolischen Blutdruckwerte der Atenololgruppe liegen während der 1. Periode zwischen 159 und 180 mmHg und erhöhen sich in der 2. Periode, während der Behandlung mit 0,2 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht, auf Werte zwischen 167 und 186 mmHg. In der 3. Periode, während der Behandlung mit 5 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht liegen sie zwischen 177 und 183 mmHg, zeigen also gegenüber der Behandlungszeit mit 0,2 mg Atenolol keine wesentliche Änderung. In der 4. Periode dagegen klettern sie sogar auf 202 mmHg.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der mittlere systolische Blutdruck der Atenololgruppe während der Behandlung mit der niedrigen Dosis Atenolol gegenüber der Placeboperiode ansteigt, dann aber, während der Behandlung mit der höheren Dosis, auf diesem Niveau bleibt und erst wieder in der 4. Periode, nach der Behandlungszeit, einen deutlich Anstieg zeigt, wobei, wie bei der Propranololgruppe, die Standardabweichung in dieser Periode deutlich geringer wird, als in den ersten drei Abschnitten der Studie.

Einen direkten Vergleich der Blutdruckkurve der Propranololgruppe mit der Blutdruckkurve der Atenololgruppe ermöglicht Abb. 6.

Tab. V

A t e n o l o l g r u p p e

Systolischer Blutdruck in mmHg während der 1. Placeboperiode

Tage	1	2	3	4	5	6
Ratte X	142	170	167	153	176	162
Ratte 1	162	188	172	135	164	—
Ratte 2	198	178	166	167	190	176
Ratte 3	189	179	167	151	158	140
Ratte 4	216	153	173	148	179	189
Ratte 5	165	160	175	193	191	166
Ratte 6	177	164	155	170	—	178
Ratte 7	190	182	159	151	163	180
Ratte 8	181	159	171	166	155	183
Tagesmittelwerte	180	170	167	159	172	172
Standardabweichung	22	12	7	17	14	15

Tab. VI

A t e n o l o l g r u p p e

Systolischer Blutdruck in mmHg während der Behandlung
mit 0,2 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8
Ratte X	160	174	168	168	155	159	173	162
Ratte 1	162	181	164	159	175	166	—	198
Ratte 2	175	206	168	180	200	189	179	201
Ratte 3	172	157	—	154	160	165	—	156
Ratte 5	156	187	160	197	194	182	—	162
Ratte 7	179	166	168	184	176	194	196	187
Ratte 8	—	194	179	—	—	190	194	—
Tagesmittelwerte	167	181	168	174	177	178	186	177
Standardabweichung	9	17	6	16	18	14	11	20

Tab. VII

A t e n o l o l g r u p p e

Systolischer Blutdruck in mmHg während der Behandlung
mit 5 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	7	11
Ratte X	167	—	—	163	164	187	194
Ratte 1	176	—	197	181	188	168	209
Ratte 2	185	163	183	167	173	—	184
Ratte 3	162	—	—	162	164	171	157
Ratte 5	179	—	177	185	190	178	—
Ratte 6	180	—	191	193	188	195	158
Ratte 8	190	—	169	193	181	180	—
Tagesmittelwerte	177	—	183	177	178	178	180
Standardabweichung	10	—	11	14	11	9	23

Tab. XIII

A t e n o l o l g r u p p e

Systolischer Blutdruck in mmHg während der 2. Placeboperiode

Tage	2	4	7
Ratte 1	—	182	199
Ratte 2	185	183	205
Ratte 3	153	170	203
Ratte 5	190	190	203
Ratte 7	155	190	200
Tagesmittelwerte	171	183	202
Standardabweichung	19	8	2

Abbildung 5

A TENOLOLGRUPPE - SYSTOLISCHE BLUTDRUCKWERTE

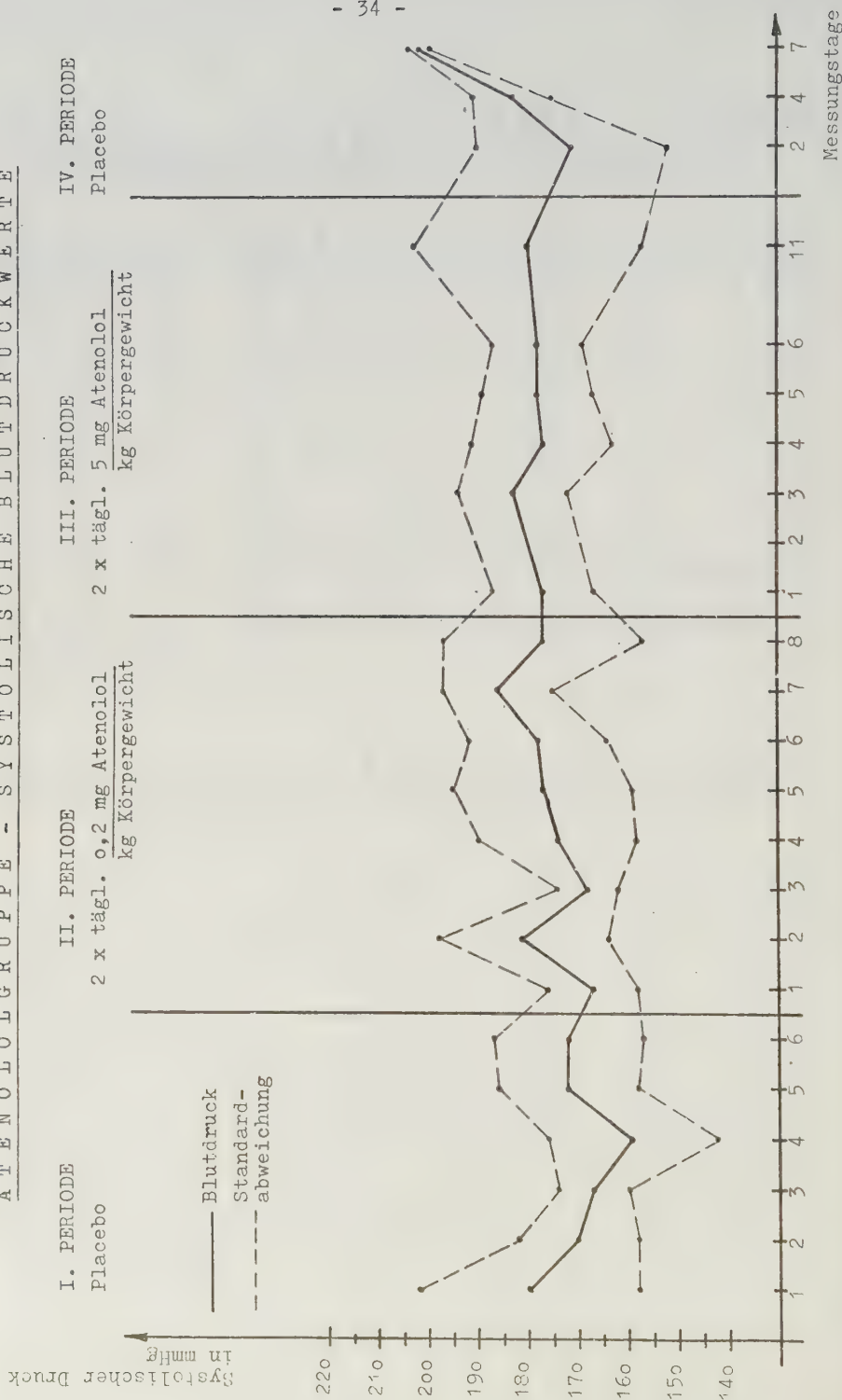
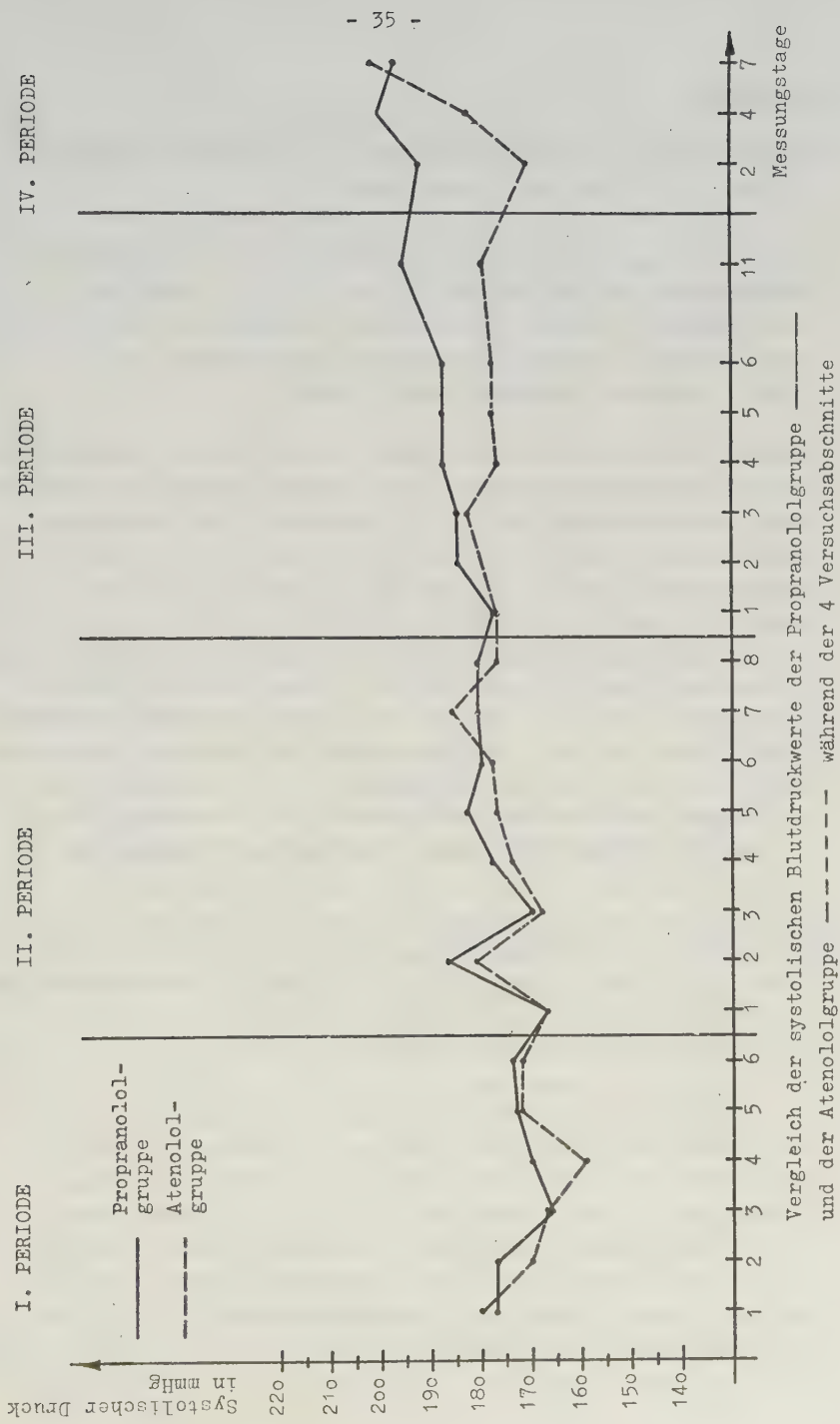


Abbildung 6



Frequenz

Das Verhalten der Frequenz der Tiere der Propranololgruppe während der 4 Perioden unserer Studie:

Die Frequenzwerte der einzelnen Tiere in den einzelnen Versuchsabschnitten zeigen die Tabellen IX, X, XI und XII. Die Tagesmittelwerte, die aus den Frequenzwerten der einzelnen Tiere der Propranololgruppe gebildet wurden, sind in Abb. 7 als Kurve graphisch dargestellt.

Während der Placeboperiode liegen die mittleren Herzfrequenzwerte dieser Gruppe zwischen 344 und 369 Schlägen pro Minute. Unter der Behandlung mit 0,2 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht, also in der 2. Periode, liegt die mittlere Herzfrequenz zwischen 347 und 368 Schlägen pro Minute, wobei die einzelnen Tageswerte etwas höher liegen, als die Werte in der 1. Periode. Wenn man die Frequenzkurve betrachtet, kann man also eher von einem leichten Frequenzanstieg sprechen, als von dem eigentlich erwarteten Frequenzabfall. Erst in der 3. Periode sinken die mittleren Frequenzwerte deutlich unter die Ausgangswerte der Placeboperiode; sie liegen zwischen 313 und 345 Schlägen pro Minute. In der 4. Periode steigen die Tagesmittelwerte der Frequenz der Propranololgruppe steil an. Sie liegen nun zwischen 375 und 394 Schlägen pro Minute und damit deutlich über dem Niveau der ersten drei Versuchsabschnitte. Die Streuung der Einzelwerte ist in der 4. Periode größer als in den vorausgegangenen, im Gegensatz zu der auffälligen Streuungsverminderung der Blutdruckwerte in dieser 4. Periode.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Frequenz erst unter der hohen Dosis von Propranolol deutlich absinkt, nicht dagegen unter der niedrigen Dosis von 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Auffallend ist die starke Frequenzzunahme der mit Propranolol behandelten Tiergruppe in der Kontrollperiode (4. Periode) über die Ausgangswerte der 1. Placeboperiode hinaus, wobei die Standardabweichung größer ist als in den ersten 3 Versuchsabschnitten.

Tab. IX

Propranololgruppe

Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der 1. Placeboperiode

Tage	1	2	3	4	5	6
Ratte I	369	378	364	382	378	366
Ratte II	360	344	348	330	340	330
Ratte III	366	324	384	375	396	378
Ratte IV	327	308	360	342	378	318
Ratte V	309	300	306	363	348	334
Ratte VI	363	366	—	372	—	304
Ratte VII	342	354	—	360	378	348
Ratte VIII	330	342	330	357	369	360
Ratte IX	351	378	354	378	372	—
Tagesmittelwerte	346	344	349	362	369	348
Standardabweichung	21	29	25	17	18	20

Tab. X

Propranololgruppe

Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der Behandlung
mit 0,2 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8
Ratte I	354	342	369	354	396	378	357	372
Ratte II	315	360	330	384	371	372	390	—
Ratte III	360	333	330	336	381	342	317	321
Ratte IV	300	348	306	297	315	324	336	324
Ratte V	369	357	396	—	372	—	354	372
Ratte VI	357	366	351	354	372	360	342	336
Ratte VII	333	387	360	372	—	339	384	387
Ratte VIII	378	—	354	348	354	366	—	351
Ratte IX	360	369	378	—	384	372	387	372
Tagesmittelwerte	347	358	352	349	368	356	358	354
Standardabweichung	26	17	27	28	25	19	27	25

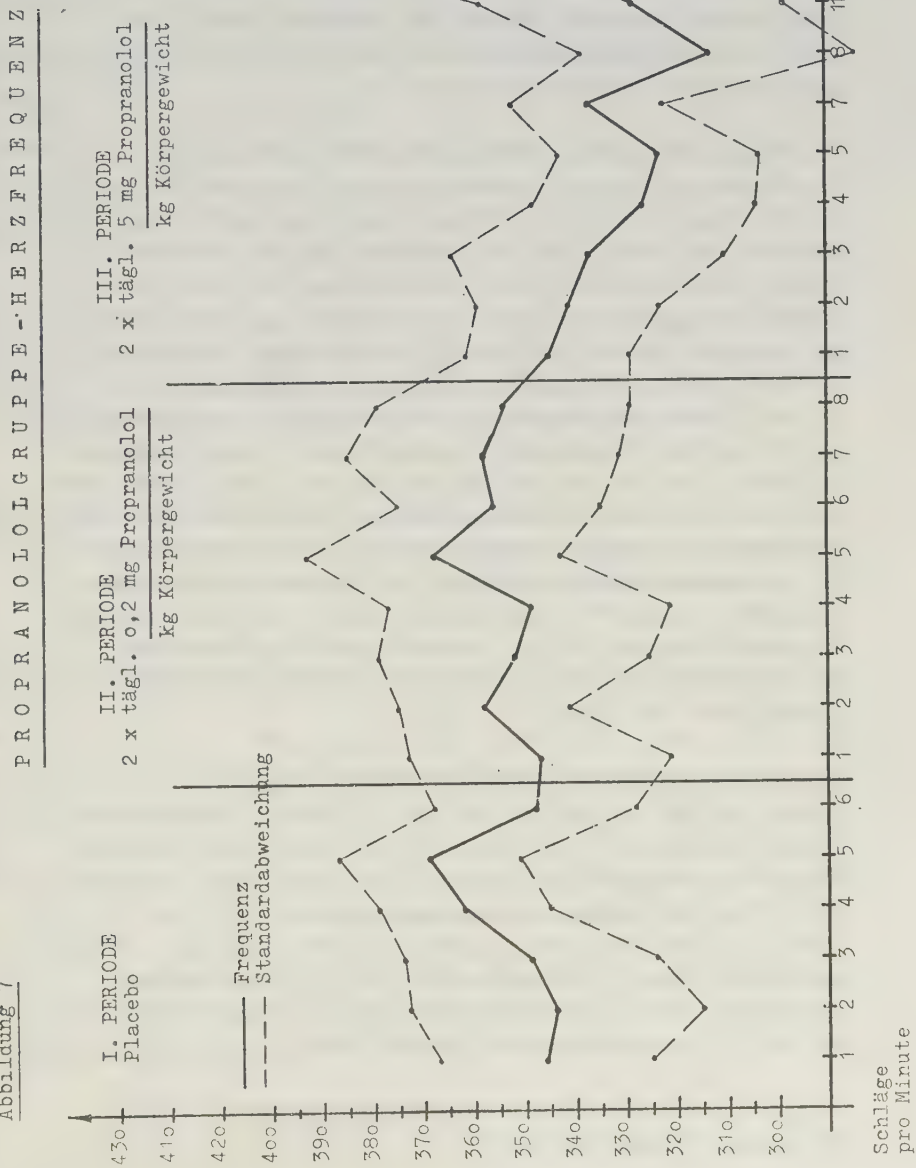
Tab. XI P r o p r a n o l o l g r u p p e
Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der Behandlung
mit 5 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	7	8	11
Ratte I	360	360	306	333	—	358	339	354
Ratte II	351	372	357	—	355	340	—	354
Ratte III	330	324	282	306	284	340	318	303
Ratte IV	333	330	294	291	310	318	282	282
Ratte V	351	—	318	—	327	348	—	—
Ratte VI	324	336	339	330	340	316	—	330
Ratte VII	372	333	312	330	—	348	—	—
Ratte VIII	—	330	330	336	—	324	—	348
Ratte IX	342	—	348	360	—	348	—	—
Tagesmittelwerte	345	341	337	326	323	337	313	328
Standardabweichung	16	18	27	22	20	15	25	30

Tab. XII P r o p r a n o l o l g r u p p e
Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der 2. Placeboperiode

Tage	2	4	7
Ratte I	378	375	401
Ratte II	414	400	372
Ratte III	288	406	366
Ratte IV	348	341	366
Ratte V	—	381	364
Ratte VI	384	366	360
Ratte VII	414	411	432
Ratte VIII	337	378	384
Ratte IX	435	490	465
Tagesmittelwerte	375	394	390
Standardabweichung	49	42	36

Abbildung 7



Das Verhalten der Frequenz der Atenololgruppe während der 4 Versuchsabschnitte:

Die Frequenzwerte der einzelnen Tiere während der vier Perioden zeigen die Tabellen XIII, XIV, XV und XVI.

Die Tagesmittelwerte, die aus den Frequenzwerten aller Tiere der Atenololgruppe gebildet wurden, sind in Abb. 8 graphisch als Kurve dargestellt.

Die Tagesmittelwerte der Frequenz der Atenololgruppe liegen während der 1. Periode (Placebo) zwischen 337 und 360 Schlägen pro Minute. Während der Behandlung mit 0,2 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht steigen sie etwas an und liegen zwischen 353 und 369 Schlägen pro Minute. In diesem Versuchsabschnitt ist der Anstieg der Herzfrequenz bei den mit Atenolol behandelten Tieren sogar ausgeprägter als bei der mit Propranolol behandelten Rattengruppe. In der 3. Periode, während der Behandlung mit 5 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht sinken die mittleren Frequenzwerte auf 325 bis 348 Schläge pro Minute ab und liegen damit deutlich unter den Frequenzwerten der 2. Periode, aber nur geringfügig unter den Ausgangswerten der 1. Periode. Im 4. Versuchsabschnitt ist wieder ein Frequenzanstieg feststellbar, bis zu 388 Schlägen pro Minute. Im Gegensatz zur Propranololgruppe ist die Standardabweichung in dieser 2. Placeboperiode nicht größer als in den vorausgegangenen Abschnitten der Studie.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Frequenz unter der Behandlung mit 0,2 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht etwas ansteigt und erst unter der Behandlung mit 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht absinkt, wobei der Abfall gegenüber der 1. Periode nicht sehr ausgeprägt ist. Auffällig ist auch hier wieder der steile Frequenzanstieg in der 2. Placeboperiode weit über die Ausgangswerte der 1. Placeboperiode hinaus, wobei die Standardabweichung sich gegenüber den ersten 3 Versuchsabschnitten nicht ändert.

Einen direkten Vergleich der Herzfrequenzkurven beider Tiergruppen ermöglicht Abb. 9.

Tab. XIII

A t e n o l o l g r u p p e

Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der 1. Placeboperiode

Tage	1	2	3	4	5	6
Ratte X	297	324	354	351	396	301
Ratte 1	390	405	372	378	366	372
Ratte 2	336	318	312	333	360	339
Ratte 3	—	348	360	326	336	318
Ratte 4	336	315	354	366	354	342
Ratte 5	336	378	453	402	345	360
Ratte 6	324	381	361	372	342	354
Ratte 7	366	330	375	—	300	318
Ratte 8	312	339	348	354	351	360
Tagesmittelwerte	337	349	354	360	350	341
Standardabweichung	29	32	18	25	26.	22

Tab. XIV

A t e n o l o l g r u p p e

Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der Behandlung
mit 0,2 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8
Ratte X	326	348	372	354	366	378	—	369
Ratte 1	381	378	315	390	390	360	354	333
Ratte 2	303	364	330	344	360	354	—	351
Ratte 3	375	360	—	378	372	—	—	390
Ratte 5	384	369	372	348	327	360	390	348
Ratte 7	372	396	375	378	390	378	372	360
Ratte 8	—	432	420	417	384	—	360	—
Tagesmittelwerte	356	364	353	365	369	366	369	359
Standardabweichung	34	10	28	19	22	11	16	20

Tab. XV

A t e n o l o l g r u p p e

Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der Behandlung
mit 5 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	7	8	11
Ratte X	306	—	324	306	288	—	—	312
Ratte 1	354	348	366	321	336	—	336	341
Ratte 2	312	312	330	306	315	—	330	318
Ratte 3	366	348	348	354	348	345	—	—
Ratte 5	342	354	345	357	315	348	—	366
Ratte 7	384	324	324	327	348	339	336	349
Ratte 8	369	366	390	420	411	414	369	—
Tagesmittelwerte	348	342	347	328	325	344	342	337
Standardabweichung	29	20	24	23	23	—	17	22

Tab. XVI

A t e n o l o l g r u p p e

Herzfrequenz in Schlägen pro Minute während der 2. Placeboperiode

Tage	2	4	7
Ratte 1	361	384	403
Ratte 2	312	330	375
Ratte 3	366	387	408
Ratte 5	360	390	351
Ratte 7	372	426	402
Tagesmittelwerte	354	383	388
Standardabweichung	24	34	24

Abbildung 8

ATENOLOLGRUPPE - HERZFREQUENZ

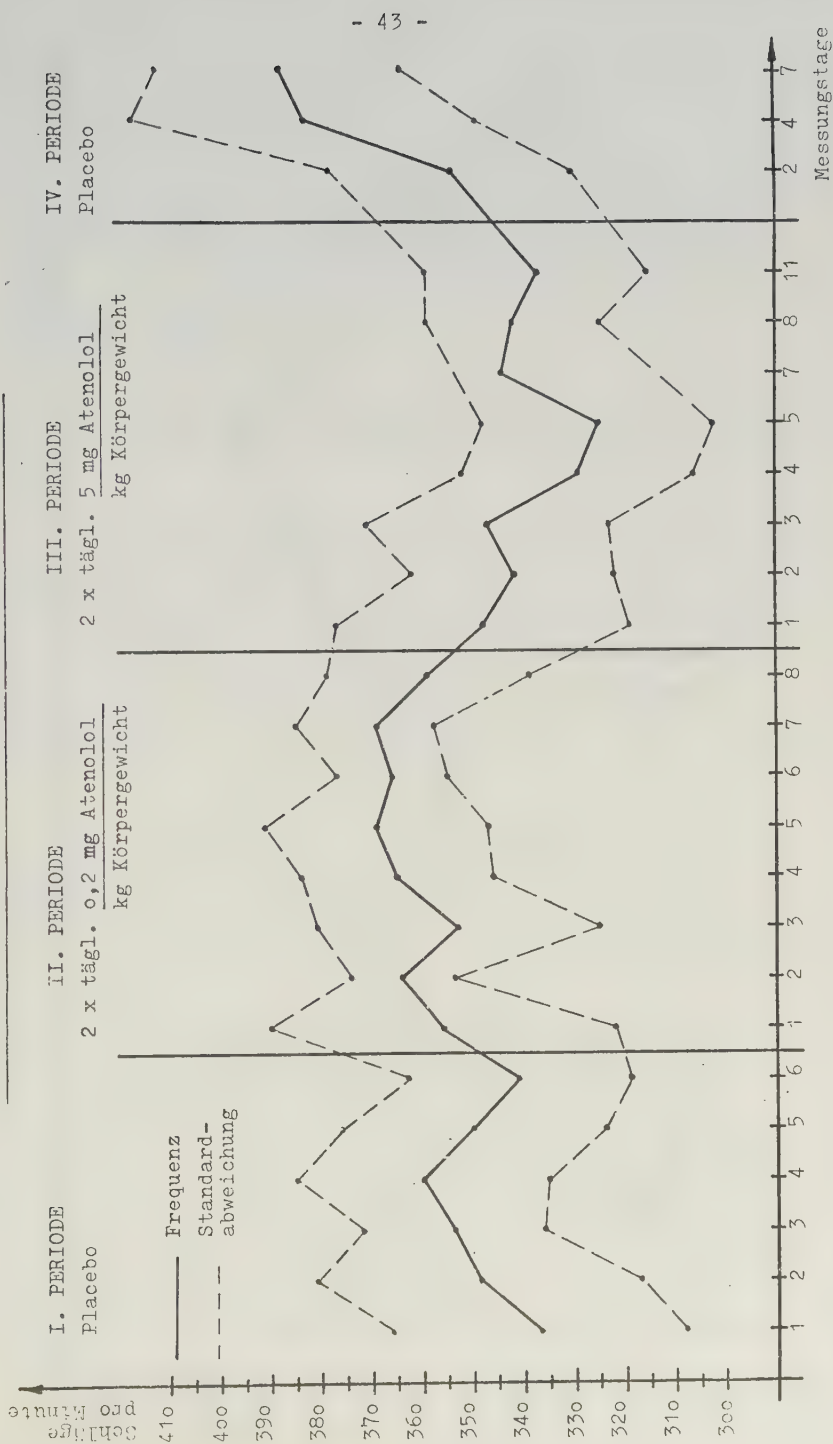
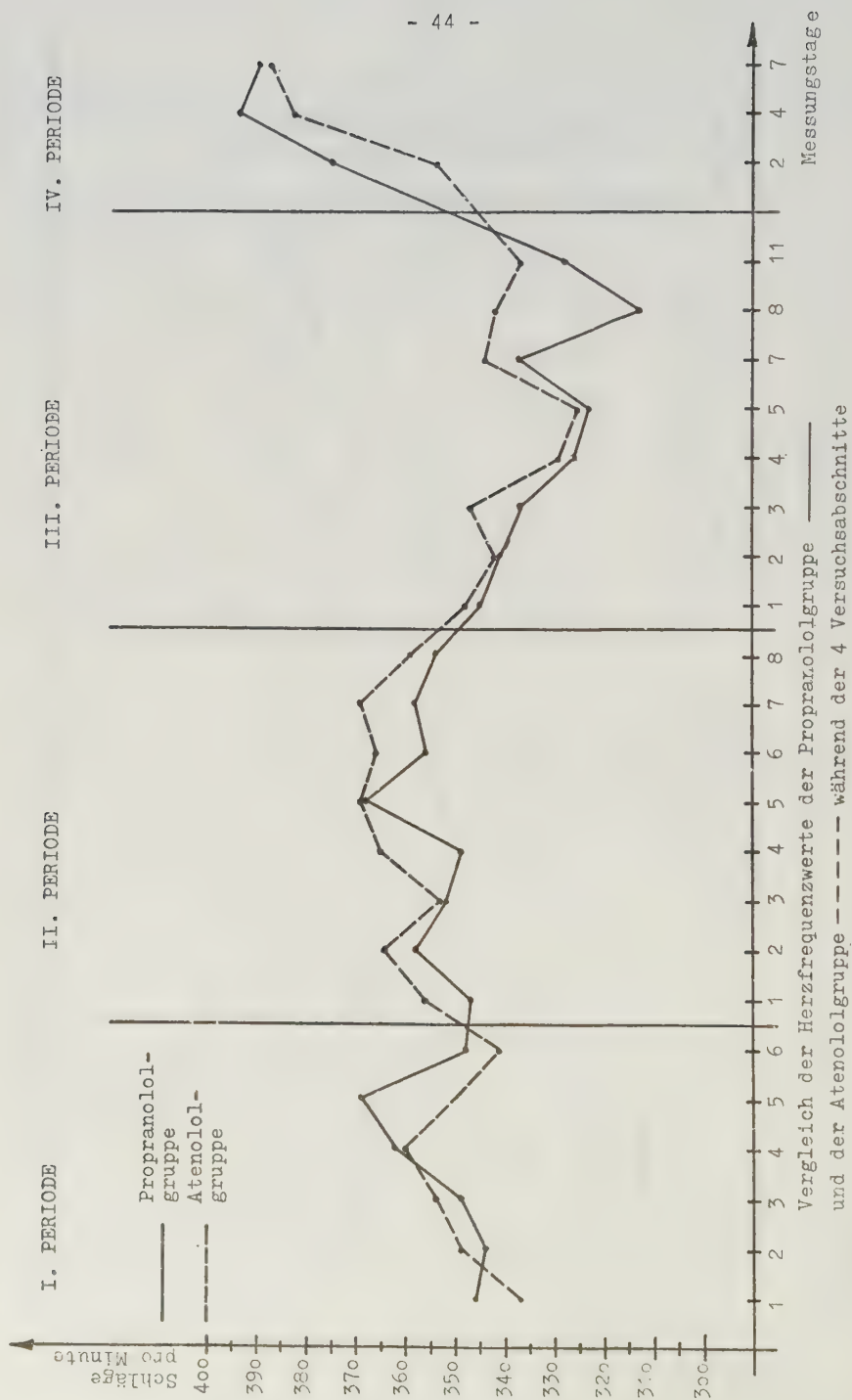


Abbildung 9



Ergebnisse des Akutversuchs

Der am 19. Behandlungstag durchgeführte Akutversuch ermöglicht die Gegenüberstellung von chronisch gemessenen Blutdruckwerten, d. h. systolischen Blutdruckwerten, die täglich vor Injektion der β -Rezeptorenblocker gemessen wurden und von akuten Blutdruckveränderungen 1 Stunde nach Injektion der jeweiligen β -Blocker.

Die einzelnen Zahlenwerte sind in Tab. XVII aufgeführt. Eine graphische Darstellung des Blutdruckverhaltens findet sich in Abb. 10.

Der mittlere systolische Blutdruck der Propranololgruppe steigt im Akutversuch von 196 auf 200 mmHg an. Auffällig ist, daß die Streuung der Einzelwerte beim Akutversuch deutlich geringer ist, als bei den chronischen Blutdruckmessungen.

Bei der Atenololgruppe bleibt der mittlere systolische Blutdruck gleich (180 mmHg); die Standardabweichung der Einzelwerte nimmt hier nur geringfügig ab.

Die akute Änderung der Herzfrequenz 1 Stunde nach Gabe von 1,25 mg Propranolol/Atenolol, das entspricht 5 mg der β -Blocker pro Kilogramm Körpergewicht, im Vergleich zur chronisch gemessenen Herzfrequenz unter β -Blockade zeigt Abb. 11. Die einzelnen Zahlenwerte sind in Tabelle XVIII dargestellt.

Die Frequenz der Ratten der Propranololgruppe sank eine Stunde nach Injektion von 1,25 mg Propranolol von einem mittleren Herzfrequenzwert von 328 auf Werte zwischen 288 und 251 Schlägen pro Minute herab (Mittelwert 276). Die Frequenz der Tiere der Atenololgruppe sank eine Stunde nach Injektion von 1,25 mg Atenolol von einem mittleren Frequenzwert von 337 auf Werte zwischen 288 und 262 Schlägen pro Minute (Mittelwert 276).

Die Standardabweichung beim Akutversuch ist bei beiden Gruppen deutlich geringer als bei der chronischen Frequenzmessung.

Tab. XVII

Blutdruck

eine Stunde nach Verabreichung von 1,25 mg
Propranolol bzw. Atenolol

Propranololgruppe

RatteI	RatteII	RatteIII	RatteIV	RatteV	RatteVI	RatteVII	RatteVIII	RatteIX
203	202	203		192	206			196
Mittelwert = 200			Standardabweichung = 5					

Atenololgruppe

RatteX	Ratte1	Ratte2	Ratte3	Ratte7
193	167	199		161
Mittelwert = 180		Standardabweichung = 19		

Tab. XVIII

Frequenz

eine Stunde nach Verabreichung von 1,25 mg
Propranolol bzw. Atenolol

Propranololgruppe

RatteI	RatteII	RatteIII	RatteIV	RatteV	RatteVI	RatteVII	RatteVIII	RatteIX
288	288	250	289	270	272	261		288
Mittelwert = 276			Standardabweichung = 15					

Atenololgruppe

RatteX	Ratte1	Ratte2	Ratte3	Ratte7
276	262	279		288
Mittelwert = 276		Standardabweichung = 11		

Abbildung 10

- 47 -

AKUTVERSUCH:

Änderung des systolischen Blutdrucks 1 Std. nach
 Injektion von $\frac{5 \text{ mg Propranolol}}{\text{kg Körpergewicht}}$ bzw. $\frac{5 \text{ mg Atenolol}}{\text{kg Körpergewicht}}$

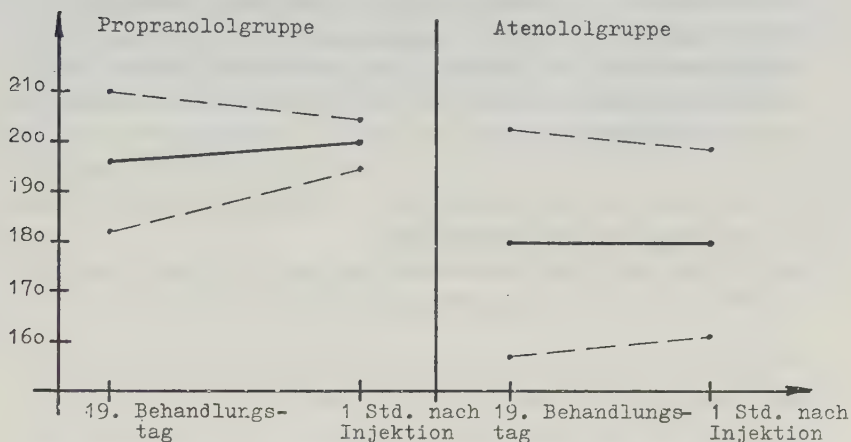
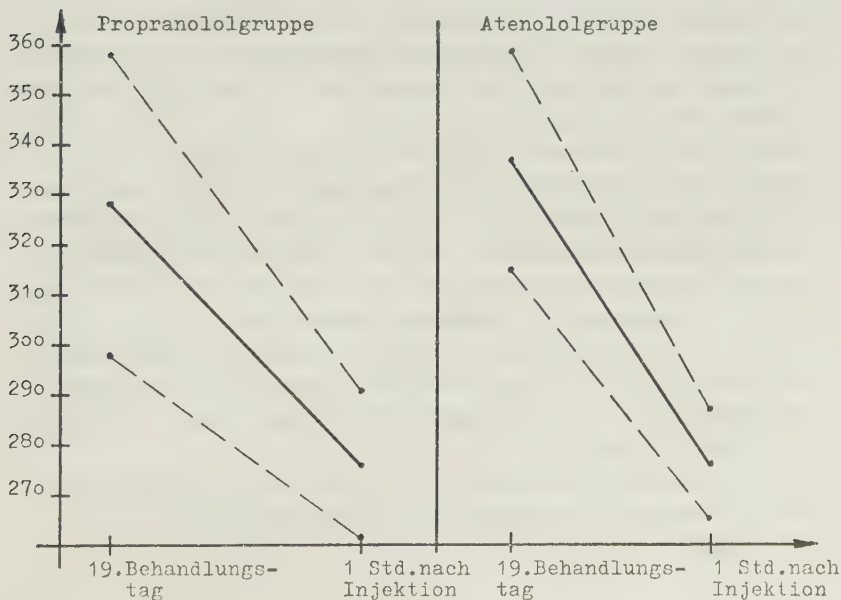


Abbildung 11

AKUTVERSUCH:

Änderung der Herzfrequenz 1 Std. nach
 Injektion von $\frac{5 \text{ mg Propranolol}}{\text{kg Körpergewicht}}$ bzw. $\frac{5 \text{ mg Atenolol}}{\text{kg Körpergewicht}}$



Ergebnisse des Isoprenalinversuchs

Wenn man die Ergebnisse des am Ende der Placeboperiode durchgeführten Isoprenalintests mit dem nach 16-tägiger Behandlungszeit mit β -Rezeptorenblocker wiederholten Test vergleichen will, so kann man sich nur auf die Werte von 7 Tieren stützen (4 Ratten der Propranolol- und 3 Ratten der Atenololgruppe).

Die einzelnen Versuchswerte der 7 ausgewerteten Ratten sind in Tab. XIX₁ und XIX₂ aufgeführt.

Die prozentuale Herzfrequenzänderung auf die Aludrininjektion im Vergleich zur Ausgangsfrequenz zeigt Tab. XX.

Wir vergleichen dabei jeweils die 10 Minuten nach Injektion von Aludrin gemessenen Herzfrequenzwerte. Trotz der geringen Zahl der Versuchstiere ist zu erkennen, daß die Ratten der Propranololgruppe unter β -Blockade einen deutlich geringeren Frequenzanstieg auf die Aludrininjektion zeigen und zwar sowohl auf die niedrige (0,01 g/kg = Lös. I) als auch auf die höhere Dosis (0,02 g/kg = Lös. II).

Eines der Tiere (Ratte 4) zeigt ein entgegengesetztes Verhalten: Die Frequenz vermindert sich im 1. Versuch um 10 % nach Injektion der Aludrinlösung I und um 7 % nach Injektion der Aludrinlösung II. Unter β -Blockade reagiert diese Ratte mit einem Anstieg der Herzfrequenz um 6 % bzw. 13 % auf die Aludrinlösungen I und II.

Ratte 1 der Propranololgruppe zeigt nach Injektion von Lösung I ohne β -Blockade einen Anstieg der Herzfrequenz um 10 %, mit β -Blockade um 3 %, also eine deutliche Verminderung des Frequenzanstiegs. Nach Injektion von Lösung II dagegen steigt die Herzfrequenz sowohl mit, als auch ohne β -Blockade um je 6 % gegenüber der Ausgangsfrequenz an.

Ratte 2 der Atenololgruppe reagiert unter β -Blockade sowohl aus Lösung I (+ 10 %) als auch auf Lösung II (+ 13 %) mit einem geringeren Anstieg der Herzfrequenz als ohne β -Blockade (+ 18 bzw. 16 %).

Ratte 7 und 8 der Atenololgruppe zeigen unter β -Blockade einen stärkeren Frequenzanstieg auf Aludrininjektion als ohne β -Blockade.

Bei der Auswertung der Ergebnisse muß man bedenken, daß diese wegen der geringen Anzahl von Einzelversuchsauswertungen von beschränktem Aussagewert sind.

Grund dafür ist nach unserer Meinung die Versuchsanordnung beim Isoprenalintest, denn ein Teil der Tiere reagierte auf die zweimalige Aludrininjektion (subkutan unter die Rückenhaut) mit so starker Erregung, daß keine Frequenzmessung möglich war.

Vergleich der Frequenzänderung nach Isoprenalininjektion

A. Nach Placebo

B. Nach 17-tägiger Behandlung
mit PropranololRATTE 1

Ausgangsfrequenz: 372				Ausgangsfrequenz: 339			
Nach	2	5	10 Min.	Nach	2	5	10 Min.
			<u>Aludrin</u>				
	384	414	<u>0,01 µg/kg</u>		360	348	
	378	396	<u>0,02 µg/kg</u>		378	360	

RATTE 2

Ausgangsfrequenz: 330				Ausgangsfrequenz: 340			
Nach	2	5	10 Min.	Nach	2	5	10 Min.
			<u>Aludrin</u>				
	360	420	348		366	360	336
	396	390	378		360	327	339

RATTE 4

Ausgangsfrequenz: 348				Ausgangsfrequenz: 282			
Nach	2	5	10 Min.	Nach	2	5	10 Min.
			<u>Aludrin</u>				
	312	312	<u>0,01 µg/kg</u>		318	315	300
		324	<u>0,02 µg/kg</u>		300	306	327

RATTE 6

Ausgangsfrequenz: 336				Ausgangsfrequenz: 324			
Nach	2	5	10 Min.	Nach	2	5	10 Min.
			<u>Aludrin</u>				
	402	450	408		348	340	340
	396	408	348		327	312	300

Vergleich der Frequenzänderung nach Isoprenalininjektion

A. Nach Placebo

B. Nach 17-tägiger Behandlung
mit AtenololRATTE 2

Ausgangsfrequenz: 306				Ausgangsfrequenz: 330			
Nach	2	5	10_Min.	Nach	2	5	10_Min.
			<u>Aludrin</u>				
	378	372	<u>0,01µg/kg</u>		360	360	366
	366	366	<u>0,02µg/kg</u>			360	378

RATTE 7

Ausgangsfrequenz: 306				Ausgangsfrequenz: 336			
Nach	2	5	10 Min.	Nach	2	5	10 Min.
			<u>Aludrin</u>				
	300	318	<u>0,01 µg/kg</u>	341	344		
	324	312	<u>0,02 µg/kg</u>	450			468

RATTE 8

Ausgangsfrequenz: 372				Ausgangsfrequenz: 369			
Nach	2	5	10 Min.	Nach	2	5	10 Min.
			<u>Aludrin</u>				
			<u>0,01 µg/kg</u>				

Tab. XX

Frequenzänderung in Prozent, 10 Min. nach Injektion von 0,01 µg/kg Aludrin
im Vergleich zur Ausgangsfrequenz:

Propranololgruppe

Ratte:	1	2	4	6				
Nach Placebo:	+ 10 %	+ 5 %	- 10 %	+ 18 %			2	8
Unter β-Blockade:	+ 3 %	- 1 %	+ 6 %	+ 5 %			+ 18 %	+ 4 %
							Unter β-Blockade:	+ 10 %
								+ 12 %

Atenololgruppe

Ratte:								
Nach Placebo:								
Unter β-Blockade:								

Frequenzänderung in Prozent, 10 Min. nach Injektion von 0,02 µg/kg Aludrin
im Vergleich zur Ausgangsfrequenz:

Propranololgruppe

Ratte	1	2	4	6				
Nach Placebo:	+ 6 %	+ 12 %	- 7 %	+ 5 %			2	8
Unter β-Blockade:	+ 6 %	0 %	+ 13 %	- 7 %			+ 16 %	+ 2 %
							Unter β-Blockade:	+ 13 %
								+ 3 %
								+ 12 %

Atenololgruppe

Ratte:								
Nach Placebo:								
Unter β-Blockade:								

4. DISKUSSION

Herzfrequenz

Einer Besprechung der Blutdruckwirkung der β -Rezeptorenblocker in der vorgelegten Untersuchungsreihe wird zweckmäßig eine Diskussion der Frequenzwirkung der beiden Blocker vorangestellt, da in ihr die β -blockierende Wirkung am sichersten zum Ausdruck kommt.

Beim Akutversuch stellten wir bei beiden Tiergruppen eine signifikante Frequenzsenkung fest - um 16 % bei der Propranolol- und um 18 % bei der Atenololgruppe. Der starke akute Frequenzabfall und die geringe Streuung der Werte belegen zum einen, daß sowohl Propranolol als auch Atenolol an sich eine Wirkung auf die SHR-Ratten haben und zum anderen, daß die Verabreichungsform einen Effekt bewirkt. Zudem wird damit die Funktionstüchtigkeit der Messanordnung und Methode bewiesen.

Unsere Ergebnisse im chronischen Versuch belegen zunächst, daß die Herzfrequenz bei beiden Tiergruppen in der Placeboperiode, die dem Behandlungsintervall folgt, über die Ausgangsfrequenz vor Therapiebeginn ansteigt. Dieses Phänomen, das unseres Wissens bisher nicht beschrieben wurde, läßt verschiedene Deutungsmöglichkeiten zu.

Einmal könnte die Herzfrequenz, wie auch der Blutdruck der Ratten, als Ausdruck eines kontinuierlich ansteigenden, sympathischen Antriebes zunehmen. Andererseits ist jedoch auch vorstellbar, daß unter der Behandlung mit β -Rezeptorenblockern und durch eben diese, die β -Rezeptoren erhöht gegen β -Rezeptorenblocker sensibilisiert werden. Selbstverständlich ist auch eine Kombination der beiden Möglichkeiten am Zustandekommen der Frequenzsteigerung vorstellbar.

Jedenfalls sprechen die Befunde dafür, daß über die gesamte Behandlungszeit eine Änderung im sympathischen Erregungsprofil eintritt, die einen Vergleich mit Placebowerten vor und nach der Behandlung für den Nachweis einer Blutdruckwirkung unabdingbar macht.

Unter der Behandlung mit der kleinen Atenololdosis steigt die Frequenz geringgradig an, während die höhere Dosis eine Frequenzsenkung induziert. Dieser Befund läßt sich, wie bereits oben angesprochen, dadurch erklären, daß die kleinere Atenololdosis nicht ausreicht, den spontanen Anstieg des Sympathikusantriebes über die Zeit voll zu kompensieren. Andererseits erscheint es möglich, daß die höhere Dosis erst nach Bahnung durch die kleinere Dosis wirksam wird, d. h. daß es über die Zeit zu einer Kumulation von Atenolol bei den Tieren kommt. Mit Absetzen des Atenolols steigt die Herzfrequenz innerhalb einer Woche auf Werte an, die bei Extrapolation der Herzfrequenzwerte vor Beginn der Therapie erreicht worden wären.

Ähnlich sind die Verhältnisse bei der mit Propranolol behandelten Tiergruppe. Allerdings verhindert hier die niedrige Dosis einen Frequenzanstieg und die höhere Dosis führt zu einem wesentlich stärkeren Frequenzabfall. Andererseits steigt die Frequenz nach Beendigung der Therapie besonders stark an, so daß in der 2. Placeboperiode Frequenzwerte erreicht werden, die dem Atenololkollektiv entsprechen. Die verstärkte frequenzsenkende Wirkung des Propranolols könnte entweder durch eine erhöhte Wirkung des β -Blockers auf die β -Rezeptoren des Herzens, andererseits aber auch durch eine verstärkte periphere α - Demaskierung erklärt werden.

Bei der mit Atenolol behandelten Tiergruppe führen dagegen möglicherweise die blockierende Wirkung auf die kardialen β -Rezeptoren, der fehlende α -demaskierende Effekt und der damit ausbleibende Anstieg des peripheren Widerstandes zu einem Blutdrucksabfall. Dadurch wird die Entladungsfrequenz der Barorezeptoren am Carotissinus und am Aortenbogen vermindert. Dies bedingt eine geringere Stimulation des Herz-Hemmung-Zentrums und damit den teilweisen Wegfall der hemmenden Wirkung des n. Vagus auf den Sinusknoten am Herzen. Dadurch steigt die Frequenz wieder etwas an.

Blutdruck

Durch unsere Untersuchungen können wir Angaben in der Literatur über eine blutdrucksenkende Wirkung von β -Rezeptorenblockern beim spontanen Hochdruck der Ratte nicht bestätigen.

Während Dustin und Rand feststellten, daß Propranolol in einer Dosierung von 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht blutdrucksenkend wirkt, stieg der Blutdruck bei unseren Ratten während der gesamten Behandlungszeit an, unabhängig davon, ob die Tiere mit 0,2 oder 5 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht behandelt wurden. Der Blutdruckanstieg überdauerte die Beendigung der Therapie.

Im Gegensatz zu den Versuchen mit Propranolol zeigten die mit Atenolol behandelten Tiere während der Therapiezeit zunächst nur einen geringen Blutdruckanstieg, bei Erhöhung der Dosis kam es im Mittel zu keiner Änderung des Blutdruckniveaus und erst nach Beendigung der Atenololbehandlung stieg der Blutdruck weiter an.

Beim Vergleich der Blutdruckkurven der beiden Tiergruppen zeigt sich, daß diese während der ersten zwei Perioden unserer Studie nahezu gleich verlaufen, im dritten Versuchsabschnitt der Kurvenverlauf der Atenololgruppe jedoch deutlich flacher ist als der der Propranololgruppe. Am Ende der vierten Periode, d. h. in der Placeboperiode, die dem Behandlungsintervall folgt, wird das gleiche Blutdruckniveau von beiden Tiergruppen erreicht.

Diese Ergebnisse lassen sich mit der Vorstellung vereinbaren, daß der Blutdruck unserer SHR-Ratten kontinuierlich während der gesamten Behandlungszeit ansteigt. Dieser Blutdruckanstieg wird durch Propranolol nicht behindert, während der kardioselektive β -Blocker Atenolol eine geringe Blutdrucksenkung herbeiführt. Das beobachtete Gleichbleiben des Blutdrucks ist der Nettoeffekt des spontanen Blutdruckanstiegs und der blutdrucksenkenden Wirkung des β -Blockers.

Bei Propranolol, das peripher die α -Rezeptoren demaskiert, ist der antihypertensive Effekt geringer als bei dem kardio-selektiven Blocker ausgeprägt. Für die Vorstellung des kontinuierlichen Blutdruckanstiegs der SHR Ratten spricht auch die Beobachtung, daß der mittlere Blutdruck der Atenololgruppe nach Absetzen der Therapie innerhalb einer Woche auf die Werte der mit Propranolol behandelten Tiere ansteigt und damit den Wert erreicht, der bei kontinuierlichem Druckanstieg über den gesamten Zeitraum zu diesem Zeitpunkt erreicht worden wäre, wenn keine Therapie erfolgt wäre.

Eine weitere Erklärung für das Ausbleiben des eigentlich erwarteten Blutdruckabfalls ist die Annahme, daß die Tiere, um ihren Druck zu erhöhen, während der β -Blockade vermehrt endogenes Katecholamin ausschütten und dadurch die durch Propranolol und Atenolol bedingte Senkung des systolischen Blutdrucks aufgehoben, ja sogar ins Gegenteil verkehrt wird. Der unterschiedlich hohe Blutdruckanstieg beider Gruppen nach Beendigung der Therapie könnte durch eine stärkere Sensibilisierung der β -Rezeptoren nach β -Blockade bedingt sein, die bei der mit Atenolol behandelten Rattengruppe auf Grund der vorausgegangenen stärkeren β -blockierenden Wirkung größer ausfällt, als bei der mit Propranolol therapierten Gruppe. Obwohl die Blutdruckwerte am Ende der Studie nicht signifikant höher sind als zu Beginn, so ist doch die Tendenz der Blutdruckerhöhung erkennbar.

Die bei unseren Untersuchungen gefundenen Blutdruckanstiege stimmen mit den Beobachtungen überein, die Lydtin und Sommerfeldt bei der Langzeitbehandlung von DOCA Hochdruckratten mit D-Propranolol gemacht haben.

Im Akutversuch konnten wir dagegen im Widerspruch zu Brunner et al., Regoli und Tabei et al. keinen Blutdruckanstieg feststellen. Der mittlere systolische Blutdruckwert der beiden Tiergruppen blieb unverändert bei der Atenololgruppe und erhöhte sich bei der Propranololgruppe nur um 4 mmHg.

Isoprenalinversuch

Zwei der insgesamt drei ausgewerteten Ratten der Atenololgruppe reagierten auf die Isoprenalininjektion unter β -Blockade mit einem stärkeren Frequenzanstieg als ohne β -Blockade.

Eine mögliche Erklärung für dieses scheinbar paradoxe Verhalten ist der bei der Diskussion der Frequenz angeführte Barorezeptorenreflex, der über eine verminderte Vaguserregung die Frequenzerhöhung verursachen könnte. Zudem kommt in diesem Fall die Möglichkeit in Betracht, daß die Tiere auf den Streß der zweimaligen Isoprenalininjektion vermehrt endogenes Katecholamin ausschütten. Drei der insgesamt vier ausgewerteten Ratten der Propranololgruppe zeigten beim Isoprenalintest unter β -Blockade einen deutlich geringeren Frequenzanstieg als ohne β -Rezeptoren-Blockade. Dies läßt auf einen stärkeren frequenzsenkenden Effekt des nicht kardioselektiven Blockers Propranolol schließen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist aber gering, weil die Anzahl der ausgewerteten Tiere zu klein ist und auch die Versuchsanordnung nach den Erfahrungen, die wir damit gemacht haben, verbessert werden sollte. So wäre es günstiger, das Isoprenalin über einen Katheter zu verabreichen, weil damit, durch Wegfall des Injektionsstresses, die Frequenzmessungen bei größeren Tiergruppen vorgenommen werden könnten und zudem eine eventuelle Verfälschung der gemessenen Werte durch streßbedingte endogene Katecholaminausschüttung verhindert werden könnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 18 weiblichen SHR Ratten wurde die Wirkung von β -Rezeptorenblockern auf systolischen Blutdruck und Frequenz untersucht. Dabei wurde die Wirkung des nicht selektiven β -Blockers Propranolol der des kardioselektiven β -Blockers Atenolol gegenübergestellt.

Die Studie war als Gruppenvergleich angelegt, wobei eine Gruppe von 9 Tieren mit Propranolol, die andere mit Atenolol behandelt wurde.

Der Versuchsablauf war in 4 Perioden unterteilt. Einer 6-tägigen Placeboperiode folgte der Behandlungsintervall. Acht Tage lang wurden die Tiere mit 0,2 mg Propranolol bzw. Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht behandelt und weitere fünfzehn Tage mit 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Nach Beendigung der Therapie folgte eine zweite Placeboperiode.

Während der Placeboperioden wurde den Tieren zweimal täglich 0,2 ml einer isotonen Kochsalzlösung subkutan injiziert. Die Verabreichung der β -Blocker in 2 ml isotoner NaCl Lösung während der Behandlungszeit erfolgte ebenfalls zweimal täglich subkutan. Die indirekte Messung des systolischen Blutdrucks nach Boucke-Brecht und die Bestimmung der Herzfrequenz wurden täglich vor der 1. Injektion vorgenommen. Im Akutversuch bestimmten wir das akute Verhalten von Frequenz und Blutdruck 1 Stunde nach Injektion der β -Blocker. Im Isoprenalinversuch testeten wir die Reaktion der Herzfrequenz auf die subkutane Injektion von 2 Aludrin-lösungen verschiedener Konzentration. Dieser Versuch wurde einmal während der Placeboperiode durchgeführt und dann nach 16-tägiger Behandlung mit den β -Rezeptorenblockern Propranolol und Atenolol wiederholt.

Unsere Ergebnisse belegen, daß der systolische Blutdruck der mit Propranolol behandelten Rattengruppe im Mittel während der ganzen Versuchszeit kontinuierlich ansteigt und daran durch Propranolol nicht gehindert wird.

Der mittlere systolische Blutdruck der mit Atenolol behandelten Tiergruppe steigt unter der Therapie mit der niedrigen Dosis leicht an und bleibt dann während der Behandlung mit der höheren Dosis Atenolol auf diesem Niveau. Nach dem Therapieintervall steigen die Blutdruckwerte beider Tiergruppen auf dasselbe Niveau an, das eindeutig über den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn liegt.

Die Herzfrequenz der Propranololgruppe sinkt erst unter der hohen Dosis Propranolol deutlich ab, nicht dagegen unter der niedrigen Dosis von 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Auffallend ist die starke Frequenzzunahme in der Placeboperiode nach Beendigung der Therapie. In der Untersuchungsreihe mit Atenolol findet man einen leichten Frequenzanstieg unter der Behandlung mit 0,2 mg Atenolol pro Kilogramm Körpergewicht und erst unter der Therapie mit 5 mg Atenolol einen Frequenzabfall. Auffallend ist auch hier der steile Frequenzanstieg nach Beendigung der Therapie über die Ausgangswerte der ersten Placeboperiode hinaus.

Im Akutversuch zeigt sich ein deutlicher Abfall der Frequenz bei beiden Tiergruppen.

Der Isoprenalinversuch zeigt widersprüchliche Ergebnisse. Zwei von den drei Ratten der Atenololgruppe reagieren auf Isoprenalininjektion unter β -Blockade mit einem stärkeren Frequenzanstieg als ohne β -Blockade. Drei von vier Tieren der Propranololgruppe zeigen unter β -Blockade einen deutlich geringeren Frequenzanstieg auf Isoprenalininjektion als ohne β -Blockade.

Die Ergebnisse, die erkennen lassen, daß kardioselektive β -Rezeptorenblocker etwas günstiger zu betrachten sind als nicht selektive, werden vor dem Hintergrund der bisher vorliegenden Literatur diskutiert, wobei der Versuch gemacht wird, die teilweise paradoxen Ergebnisse zu erklären.

6. LITERATURVERZEICHNIS

BRUNNER, H.:

Der antihypertensive Effekt von Beta-blockern.

Pharm. Abteilung Ciba Geigy, Basel, Schweiz

BRUNNER, H., P. R. HEDWALL:

Bedeutung der NN-Katecholamine für die reflektorische kardiovaskuläre Gegenregulation bei renal hypertonischen Ratten.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 265 (1970), 378

CHANG-SENG LIANG AND W. B. HOOD, JR.:

The myocardial depressent effect of beta-receptor blocking agents.

Dep. of Med. and Pharmac., Boston Uni. School of Med.

CONWAY, M. D. :

The antihypertensive effect of propranolol and other beta-adrenoceptor antagonists.

Biology Research Department, Imperial Chemical Industries
Macclesfield, Cheshire, England

CONWAY, J., HILDITCH, A., LOVEDAY, B. AND REEVES, M.:

The antihypertensive effect of beta-blockade with propranolol in hypertensive rats.

Department of Biology, Pharmaceutical Division,
Macclesfield, Cheshire, England

DUSTIN, G. J. AND RAND, M. J. :

An antihypertensive action of propranolol in DOCA/salt treated rats.

Melbourne, Australia, 1973

ELIASH, S. AND WEINSTOCK, M.:

Role of adrenergic neurone blockade in the hypotensive action of propranolol.

British Journal of Pharmacology, 43, 287 - 294, (1971)

FARMER, J. B. AND LEVY, G. P. :

A comparison of some cardiovascular properties of propranolol, MJ 1999 and quinidine in relation to their effects in hypertensive animals.

British Journal of Pharmacology, 34, 116 - 126 (1968)

FRIEDMAN , S. M., NAKASHIMA, M. AND FRIEDMAN, C. L. :

The effect of lecithin and lecithinase on DOCA-hypertension in the rat.

Department of Anatomy, the University of British Columbia
Vancouver, Canada, (1959)

FROHLICH, E. N., TARAZI, R. C., DUSTAN, H. P., AND PAGE, I. H.:

The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension.

Circulation 37: 417, 1968

FROHLICH, E. D., BARTHIA, S.:

Clin. Pharmacol. Therapie.

GEDDES, J. A.:

The direct and indirect measurements of blood pressure.

1970

GILFRICH, H. J., RAHN, K. H., AND SCHMAHL, F. W.:

Untersuchungen über die antihypertensive Wirkung von
Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74:562, 1968.

LYDTIN, H.:

Beta-Rezeptorenblocker, Ergebn. Inn. Med.

Kinderheilkunde 30 (1970), 95

LYDTIN, H., AND DIETZE, G.:

Klinische Erfahrungen bei der Angina pectoris und des
juvenilen Hochdrucks mit Propranolol.

In Steinkopff, D., editor: Kreislauf Bücherei, Vol. 23
Darmstadt, 1967, p. 41

LYDTIN, H., KUSUS, T., DANIEL, W., SCHIERL, W., AND ACKENHEIL, M.:
Über Wirkungen und Nebenwirkungen von Propranolol bei be-
ginnender und fortgeschrittener Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74:570, 1968

LYDTIN, H.:

Die Wirkungen der Betarezeptorenblocker auf die Dynamik
des gesunden und ischämischen Herzens.
Aus der Med. Poliklinik der Uni. München

LYDTIN, H., SOMMERFELD, H.:

The effect of D- and DL-propranolol on blood pressure and
cerebral norepinephrine in rats with DOCA-hypertension. (1972)
Int. Journal of Clin. Pharm. Therap.

MOLZAHN, M., DIESSMANN, Th., AND GOTZEN, R.:

Kreislaufveränderungen nach akuter Anwendung von Propranolol
bei beginnender und fortgeschrittener essentieller Hypertonie.
Ver. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74:570, 1968

PRICHARD, B. N. C., M. SC., M. B. AND E. J. ROSS, M. D., PH. d.

Use of propranolol in conjunction with alpha receptor
blocking drugs in pheochromocytoma.
The American Heart Journal of Cardiology, (1966)

PRICHARD, B. N. C., M. P. S. GILLAM:

Use of propranolol in the treatment of hypertension.
Brit. Med. J. 2 (1964), 725 - 727

PRICHARD B. N. C., M. P. S. GILLAM:

Treatment of hypertension with propranolol.
Brit. Med. J. (1964)

PRICHARD B. N. C.:

Variation in the modification of cardiovascular responses
by sympathetic inhibitory drugs.
Proc. Roy. Soc. Med. 62,84 (1969)

PRICHARD B. N. C., C. J. DICKINSON, G. A. O. ALLEYNE,
P. HURST, J. D. HILL, M. L. ROSENHEIM, D. R. Laurence:
Effect of pronethalol in angina pectoris
Report of clinical trial.
Brit. Med. J. 2 (1963), 1226

PRICHARD AND ROSS:

Propranolol and pheochromocytoma.
American Heart Journal 1966 (395)

REGOLI, D.:

Pressor action of beta-blocking agents in rats.
Can. J. Physiol. Pharmac. 7 (1970), 481

RICHARDS, F. A.:

Propranolol in hypertension.
Am. J. Cardiol. 18:384, 1966

TABEI, R., ET AL.:

Effect of antihypertensive drugs in the spontaneous
hypertensive rat.
Clin. Pharm. Therap. 11 (1970), 269

TEWARI, S. N.:

Propranolol in hypertension.
Brit. Med. J. 3:313, 1968

TIBBLIN, G. ET AL.:

Antihypertensive therapy with alprenolol, a beta-adrenergic
receptor antagonist.
Acta Med. Scand. 168 (1969), 451

ULRYCH, M., FROHLICH, E. E., DUSTAN, H. P., AND PAGE, I. H.:

Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade
with propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circulation 37:411, 1968

ZACHARIAS F. J., K. J. COWEN:

Controlled trial of propranolol in hypertension.
Brit. Med. J. 1 (1970), 471 - 474

Herrn Professor Dr. H. LYDTIN möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, sein großes Interesse am Fortgang der Untersuchung und für seine zahlreichen Anregungen und Unterstützungen, mit denen er die vorliegende Arbeit förderte. Desgleichen gilt mein Dank Herrn Dr. W. SCHIERL für die Einführung in die Methodik.

L E B E N S L A U F

Persönliche Daten

Name	K u r z , geb. Kegler
Vorname	Helga
Geburtsdatum	2. 2. 1950
Geburtsort	Eichstätt
Familienstand	verheiratet

Ausbildung

Sept. 1956 - Jan. 1957	Volksschule in Eichstätt
Jan. 1957 - Juli 1961	Volksschule an der Herterichstr. in München
Sept. 1961 - Juli 1970	Neusprachliches Gymnasium der Armen Schulschwestern am Anger in München
Juli 1970	Abitur
Okt. 1970 - März 1976	Studium der Zahnmedizin an der Universität in München
März 1976 - Juli 1976	Staatsexamen
Seit Sept. 1976	Assistent an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität München

